



Measurement-Based Procurement Approach for Biosimilars in Italy: A Position Paper	3
Introduzione	4
Aspetti economici	5
Metodo	9
Perimetro normativo di riferimento	10
Indicatori di qualità	13
Procedure di gara	15
Rapporto tra qualità e prezzo	17
Capitolato di gara	19
Misura dell'esito della gara	21
Conclusioni	22
Bibliografia	23
Allegato 1	26



EDITOR-IN-CHIEF

Francesco Saverio Mennini. Roma, Italy

EDITOR-IN-CHIEF EMERITUS

Mario Eandi. Torino, Italy

ADVISORY BOARD

Sarah Acaster. Oxford, UK

Nicola Braggio. Delaware, USA

Thomas Davidson. Linköping, Sweden

Wilson Follador. Sao Paulo, Brazil

Brian Godman. Glasgow, UK

J-Matthias Graf von der Schulenburg.
Hanover, Germany

Anke-Peggy Holtorf. Basel, Switzerland

Mihajlo Jakovljevic. Kragujevac, Serbia

Edward Kim. New Jersey, USA

Güvenç Kockaya. Ankara, Turkey

Carlo Lucioni. Milano, Italy

Lorenzo G. Mantovani. Milano, Italy

Mark JC Nuijten. Amsterdam, The Netherlands

Ewa Orlewska. Kielce, Poland

Lorenzo Pradelli. Torino, Italy

Umberto Restelli. Castellanza, Italy

Steven Simoens. Leuven, Belgium

Giuseppe Turchetti. Pisa, Italy

Xin Xu. Georgia, USA

Richard J. Willke. New York, USA

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways (ISSN 2240-256X) is published by:

SEEd Medical Publishers S.r.l.

Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy

Tel +39-011.566.02.58

info@seedstm.com

www.seedstm.com

EDITORIAL COORDINATORS

Ombretta Bandi

o.band@seedstm.com

FOCUS AND SCOPE

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways publishes original researches and reviews in pharmacoeconomics and health economics.

The aim is to provide contents of the highest quality, authority and accessibility. Emphasis is placed on evaluation of new drugs and pharmacoeconomics models, but the journal also publishes economic analysis of all types of healthcare interventions and of

health policy initiatives, evaluation of methodologies, and analysis of pricing and reimbursement systems. Readership include health economists, market access experts, and in general everyone who have an interest in pharmacoeconomics, health economics, health policy, and public health.

Contents are subject to double-blind peer review process and are editorially independent.

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways is an open access journal that provides immediate open access to all of its articles (both HTML and PDF versions).

For more information on submitting a manuscript, please see the website <https://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/FE>

COPYRIGHT AND PERMISSION

Materials published in *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* are published under CC BY-NC 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>). Permission for commercial re-use must be secured in writing from: Redazione *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. SEEd S.r.l. Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy; email: info@seedstm.com

© SEEd S.r.l. – Torino, Italy

Registrazione del Tribunale di Torino:

n. 5436 del 13/10/2000

N. iscrizione ROC: 16323

DISCLAIMER

Although every effort is made by the publisher and the editorial staff to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publisher and the editorial staff accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised to check accurately these data with the drug manufacturer's own published literature.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

May be accessed electronically on <https://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/FE>



Measurement-Based Procurement Approach for Biosimilars in Italy: A Position Paper

Arturo Cavaliere¹, Francesco Saverio Mennini^{2,3}, Marcello Pani⁴, Paolo Gennaro Torrico⁵, Salvatore Torrisi⁶

¹ ASL Viterbo, Viterbo, Italia

² EEHTA-CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma «Tor Vergata», Roma, Italia

³ Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University, London, United Kingdom

⁴ Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia

⁵ ESTAR, Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale Toscana, Firenze, Italia

⁶ ASP Ragusa, Ragusa, Italia

ABSTRACT

The full potential of biosimilars has not been achieved yet, and this document has been written with the aim of methodizing an effective and measurable procurement system that ensures wider, simplified, and economically sustainable access of biosimilars to patients. The economic and financial sustainability generated by the increased use of biosimilars for the benefit of patients and society has been estimated and confirmed in several observational studies and probabilistic projections conducted in Europe. Despite differences in procurement policies, significant reductions in spending for some biosimilars have been recorded in several European countries between 2015 and 2018 compared with the period preceding the patent's expiry. An accurate evaluation of the economic outcomes resulting from an extended use of biosimilars has also been conducted in Italy, with the settled purpose of calculating the combined effects that various biosimilars with patent expired have generated and will generate in terms of overall spending reduction. Even with the limitations typically associated with probabilistic models, it is also evident that an expanded use of biosimilars is an effective tool to govern the expenditure and channel resources to support the intrinsic balance of the health system (i.e., sustainability) or to ensure the introduction of innovative drugs or diagnostic procedures (i.e., accessibility). The economic sustainability of the health system must also be achieved through the maintenance of a competitive procurement system. This requires a serious reconsideration of the purchasing criteria. The principle of competitiveness can contribute to the governance, containment, reduction or streamlining of public expenditure on biosimilars, but it is appropriate to establish which factors can feed and support a lawful competition, actually. Competition merely based on price reduction between biosimilar and biosimilar, excluding, undervaluing, or taking for granted that between originator and biosimilar, leads to a price erosion and this condition could have unpredictable and undesirable consequences. The market must have its own balance to be of interest to manufacturing companies and ensure the competitiveness. In the field of biosimilars, as in other areas, the need to move from purchasing criteria based on cost exclusively to those based on overall economic benefit by combining price with quality is generally shared. This approach allows for a balanced competition on multiple parameters and above all enables the best service to be provided to patients and the National Health Service. Hence, what are the quality criteria to be considered in relation to price? The areas relevant to the procurement code regulations, the determination of needs, the technical-market knowledge, the encoding of quality criteria, and their specific parameterization to the contingent dynamics of the market must certainly be identified and examined: this is what the present document aims to do. The intention is to provide a guide that can facilitate the implementation of tenders awardable by evaluating the economically most advantageous offer and that will enable us to measure the effect of a "new" procurement system, comparing the differences between what is recorded now and what is detected in the phase following the introduction of quality-price ratio-based tenders for biosimilars in Italy. In conclusion, through the joint work of specialists and experts in the sector, this Position Paper identifies the quality criteria for evaluating biosimilars and proposes a technical specification based on identified criteria, so as to provide central purchasing bodies and institutional payers with a strategy for the actual implementation both at regional and national level of a procurement method focusing on the quality-price ratio.

Keywords

Biosimilars; Originator; Procurement; Tenders

Corresponding author

Francesco Saverio Mennini
f.mennini@uniroma2.it

Received: 2 February 2023

Accepted: 20 February 2023

Published: 29 March 2023



Introduzione

Se agli effetti devastanti della pandemia, non ancora terminati, si somma il livello di incertezza determinato dalla grande tensione internazionale, si configura uno scenario complesso che rischia di compromettere, o quanto meno aggravare, la tenuta del nostro sistema sanitario. I cittadini, definiti pazienti quando vivono condizioni temporanee di salute precaria, sono sempre più preoccupati dalla scarsa disponibilità di quelle terapie che l'innovazione tecnologica e scientifica ha sviluppato con il preciso intento di incrementare l'efficacia degli interventi sanitari e il conseguente recupero di una qualità di vita pienamente soddisfacente.

Tra le innovazioni, si inseriscono i biosimilari che, come riscontrato anche per altri farmaci, subiscono gli effetti di politiche di acquisto che ne stanno rendendo sempre più difficile l'approvvigionamento. Nel medio termine, siamo certi che le attuali modalità di gara e di approvvigionamento impoveriranno l'attuale mercato dei biosimilari, ed è necessario anticipare (e possibilmente evitare) uno scenario in cui avremo sempre meno farmaci a disposizione.

I prodotti ad azione bioterapeutica (i.e. biologici) costituiscono un elemento tra i più rilevanti del sistema integrato di tutela della salute e sono largamente utilizzati nel trattamento di condizioni croniche quali disturbi autoimmuni, endocrini e in varie forme neoplastiche [1]. Contrariamente alle molecole di sintesi chimica, il processo di produzione dei biologici è decisamente più complesso e variabile nell'esito (per effetti di manipolazione cellulare o tissutale e di interventi genici), rendendoli facilmente suscettibili ad errori procedurali o contaminazioni [2]. Questa è una delle ragioni più significative alla base di un costo generalmente molto elevato. Stante la complessità produttiva, è decisamente impegnativo creare delle copie esatte di molecole biologicamente attive (i.e. biosimilari) all'atto della scadenza della copertura brevettuale [3,4].

Un biosimilare è, pertanto, un farmaco biologico altamente simile a un altro medicinale biologico già approvato, in termini di struttura, attività, efficacia, sicurezza e profilo di immunogenicità [5], e la loro introduzione costituisce una soluzione alternativa economicamente sostenibile a biologici di costo elevato [1,6].

Aspetti economici

SOSTENIBILITÀ

Il primo biosimilare è stato introdotto in Europa nel 2006 e l'esperienza consolidata in oltre 15 anni indica che il meccanismo di concorrenza dei biosimilari può offrire diversi vantaggi ai sistemi sanitari dell'Unione Europea, sia in termini di ampliamento delle alternative terapeutiche, con conseguente incremento dell'accesso dei pazienti ai biologici di comprovata qualità, sia in termini di efficienza nel controllo della spesa [7].

La sostenibilità economica e finanziaria, generata dall'incremento dell'utilizzo dei biosimilari a beneficio di pazienti e società (nello specifico il Servizio Sanitario Nazionale – SSN), è stata stimata e confermata in numerosi studi e valutazioni previsionali condotte in Europa [8-10]. Nonostante l'implementazione di differenti politiche di approvvigionamento, in Norvegia nel 2015, è stata registrata una marcata riduzione della spesa sostenuta per infliximab, in seguito al decremento del 72% del prezzo, rispetto al periodo antecedente alla scadenza della copertura brevettuale; in Inghilterra, per lo stesso biosimilare, una diminuzione del 59% del costo della dose media ha prodotto una riduzione della spesa di oltre 99 milioni di sterline nel periodo 2017-2018 [10].

Anche per il nostro paese è stata condotta una valutazione accurata degli esiti economici dipendenti dall'estensione dell'utilizzo dei biosimilari. L'analisi di impatto sul budget è stata disegnata con il preciso intento di calcolare gli effetti combinati che diversi farmaci biologici in scadenza brevettuale (anti-TNF – infliximab, etanercept e adalimumab, oncologici – trastuzumab, rituximab e bevacizumab e per il trattamento del diabete – insulina aspart e insulina glargine) hanno generato e potranno generare in termini di riduzione complessiva di spesa [11]. Per stimare la diminuzione netta di spesa sono stati confrontati due contesti considerando un identico orizzonte temporale (2014-2020): nel primo si è contemplata la presenza dei soli *originator*; nel secondo è stata inclusa anche la presenza dei biosimilari, ipotizzando per questi ultimi diversi livelli di frequenze di utilizzo. Assumendo una distribuzione progressivamente crescente del numero dei pazienti trattati con biosimilari nel corso del tempo, secondo quanto riportato in Figura 1, è stato evidenziato che l'introduzione dei biosimilari menzionati possa aver determinato una diminuzione cumulata della spesa pari a 57,5 milioni di Euro nel periodo 2015-2017 (Figura 2) [11]. Questo valore di riduzione di spesa potrebbe, tuttavia, essere sotto-stimato, poiché la frequenza di impiego adottata per l'analisi previsionale è risultata, in effetti, conservativa (prudenziale) in confronto a quanto osservato da AIFA, per esempio, per trastuzumab nel biennio 2020-2021, sia per unità posologiche che per confezioni utilizzate [12].

Nell'ultimo anno considerato nell'analisi (i.e. 2020), per effetto del maggior ricorso ai biosimilari e sulla base degli scenari ipotizzati, la spesa assorbita per il trattamento dei pazienti

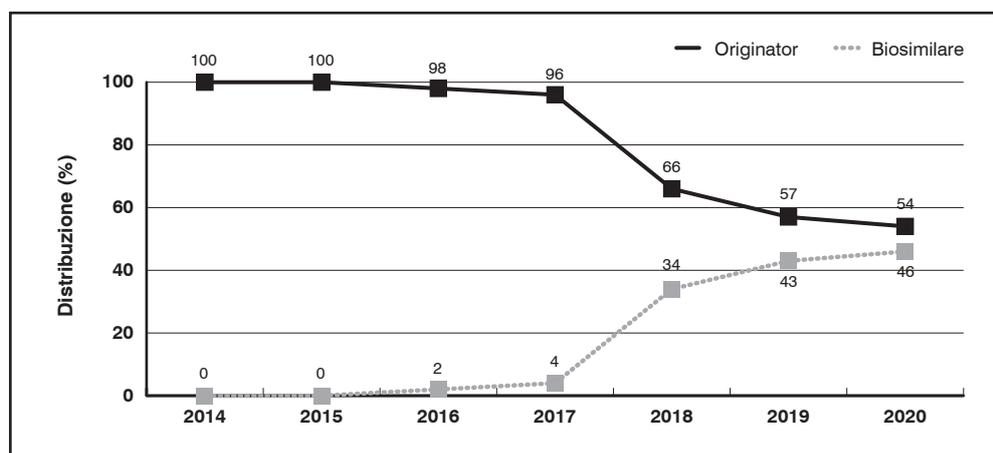


Figura 1. Distribuzione assunta dei pazienti trattati nel periodo 2014-2020. Adattato da: Mennini FS et al. [11]

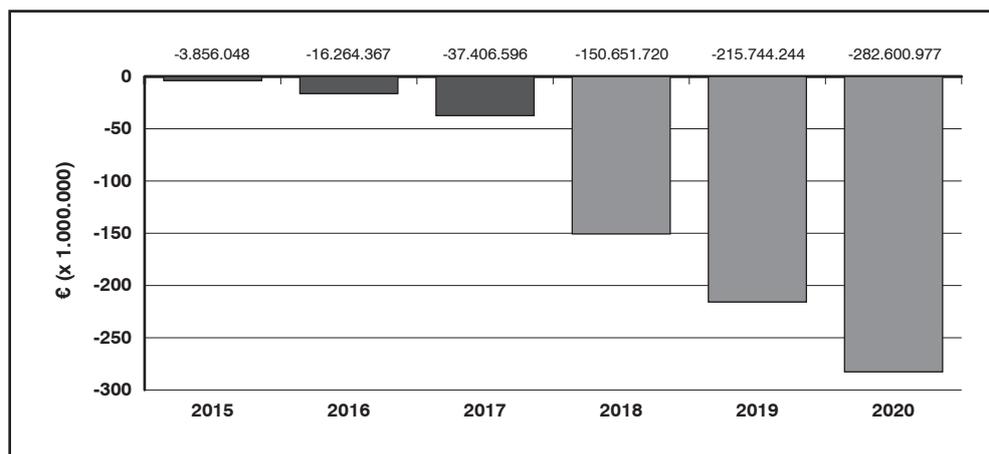


Figura 2. Riduzione complessiva stimata della spesa. Adattato da: Mennini FS et al [11].

dovrebbe essersi ridotta in media di 225 milioni di Euro (range: 163-295 milioni di Euro) [11]. Pur con i limiti classicamente associati ai modelli di analisi previsionale (i.e. *budget impact model*), anche per il nostro paese risulta evidente che l'espansione dell'impiego dei biosimilari costituisce uno strumento efficiente per il governo della spesa e per liberare risorse da destinare all'equilibrio intrinseco del sistema (i.e. disinvestimento e sostenibilità) oppure per assicurare l'introduzione di terapie o procedure diagnostiche innovative (i.e. accessibilità).

Da queste considerazioni e risultati emerge con forza come i biosimilari rappresentino uno strumento importante per garantire da una parte il tanto decantato disinvestimento e dall'altra per liberare risorse a supporto di terapie innovative (i.e. efficienza allocativa statica). Ancora e conseguentemente, i biosimilari vanno considerati come un'importante opportunità in quanto da una parte generano una riduzione dei costi e, soprattutto, dall'altra permettono di esplorare un nuovo segmento del mercato farmaceutico accompagnata dalla possibilità di curare un numero maggiore di pazienti in trattamento con farmaci biotech a prezzi più accessibili.

CONDIZIONI E DINAMICA DEL MERCATO

Il principio della competitività può contribuire al governo, al contenimento, alla riduzione oppure all'efficientamento della spesa pubblica per i biosimilari. È, tuttavia, appropriato stabilire quali siano gli elementi che possano concretamente alimentare e sostenere una legittima competitività. Una competizione che si fondi esclusivamente sulla riduzione dei prezzi tra biosimilare e biosimilare, escludendo, sottovalutando o dando per scontato quella tra originator e biosimilare, esita in una erosione dei prezzi e tale condizione potrebbe avere conseguenze imprevedibili e indesiderate [8].

In primo luogo, come chiaramente esplicitato nel secondo position paper di AIFA, «i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stessa stregua dei prodotti generici, o equivalenti» [13]. In secondo luogo, le esperienze e le valutazioni condotte in altri paesi (Europa e USA) confermano la necessità dell'evoluzione della competitività e dei fattori che guidano il mercato e i processi di scelta dei *budget holder*; in effetti, misure che puntino a ottenere una riduzione di spesa nel breve termine (i.e. tagli drastici dei prezzi, prezzi di riferimento e sostituibilità) possono mettere a serio rischio la creazione e soprattutto il mantenimento di condizioni di efficace competitività [8].

Se si esamina la pressione tendenziale a cui è stato sottoposto il prezzo medio per *Defined Daily Dose* (dose giornaliera definita – DDD) e per confezione di trastuzumab, acquistato dalle strutture sanitarie pubbliche, si evidenzia una diminuzione del 32,5% e del 39,8%, rispettivamente del prezzo per DDD e per confezione, quando si confrontano i 12 mesi che precedono e che seguono l'ingresso del biosimilare [14]. Tuttavia (come rappresentato in Figura 3), dalla comparazione diretta tra i dati iniziali e finali registrati dall'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA (24 mesi), emerge una condizione di drammatica erosione del prezzo che si è ridotto del 91,1% e 68,2% rispettivamente per il prezzo della DDD e della confezione [14].

Quando i prezzi offerti/aggiudicati mostrano la propensione a erodere o addirittura a minimizzare il margine economico, la profittabilità di un'azienda risulta minata e l'interesse a competere per soddisfare le esigenze di fornitura potrebbe divenire completamente destituito di fondamento. Il persistere di questa condizione può avere solo una conseguenza nel breve-

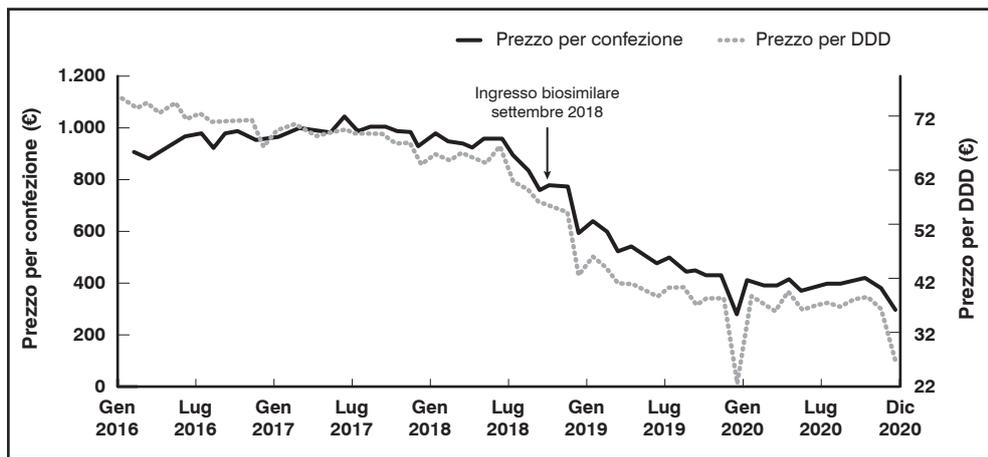


Figura 3. Prezzi medi registrati per trastuzumab nel periodo 2016-2020. Adattato da AIFA [14]

medio termine: la diminuzione della competitività e il probabile calo del tasso di occupazione (per le compagnie coinvolte) [15].

Alla drammatica contrazione dei prezzi si associa, infatti, una considerevole diminuzione dell'interesse delle compagnie ad agire sul mercato; la conseguenza più rilevante potrebbe essere la rinuncia delle stesse alla partecipazione alle gare, a cui conseguirebbe un'inevitabile distorsione del mercato, il ritorno a un regime monopolista o pseudomonopolista (con la sola presenza dell'originator o di un solo produttore di biosimilari che non è in grado di garantire il corretto approvvigionamento) e la perdita quasi completa della possibilità di controllare (prevedere) la spesa [10,15]. Ciò che risulta evidente dall'esperienza consolidata in altri paesi è che:

- il regime di concorrenza è decisamente più efficiente delle comuni procedure regolatorie;
- sarebbe auspicabile l'implementazione di incentivi per sostenere l'innovazione e lo sviluppo all'adozione dei biosimilari;
- il processo di approvvigionamento dovrebbe scongiurare la formazione di un monopolio, di un pseudomonopolio o le distorsioni/devianze del mercato (alti rischi di carenza di approvvigionamento e probabile riduzione della qualità produttiva);
- i principi di *procurement* dovrebbero essere condivisi tra tutte le funzioni decisionali coinvolte (decisori politici, tecnici, medici, farmacisti, pazienti) [1,8,15].

Ancora, è significativo sottolineare il fatto che un singolo (unico) *supplier* (aggiudicatario di gara) tenderà a limitare l'accesso di nuovi fornitori e la procedura della continuità terapeutica, tipicamente associata alla presenza di produttori multipli [15]. Fortunatamente, nel nostro paese sembra essere, in genere, applicato l'approccio *multi-winner* [10].

Infine, non può essere trascurata nell'analisi complessiva delle dinamiche del mercato una particolare condizione attuale: lo stato inflattivo e l'incremento dei costi produttivi (soprattutto con riferimento ai costi per l'energia). L'inflazione, in vari comparti industriali, sta riversando sull'utente finale (il consumatore) il suo effetto più eclatante: l'incremento del prezzo di acquisto. Ovviamente, nel caso dell'industria farmaceutica ciò non è possibile e, quindi, alcune organizzazioni non trovano più conveniente continuare la produzione in quanto l'incremento dei costi di produzione si riflette negativamente solo per l'industria.

Il comparto farmaceutico è uno dei più altamente regolamentati relativamente ai prezzi e nella gran parte dei paesi europei i medicinali con brevetto scaduto non possono ammortizzare l'incremento del costo dell'energia e delle materie prime. Il settore, pertanto, quando i margini sono compressi dall'aumento del costo, risulta molto vulnerabile agli shock economici. In Belgio, in un solo anno, circa il 20% dei medicinali a brevetto scaduto è uscito dal mercato [16].

In una valutazione condotta da un'agenzia di consulenza specializzata è emerso che i pazienti e i sistemi sanitari in Europa potrebbero essere privati fino al 25% dei farmaci a brevetto scaduto per una modesta crescita dei prezzi, corrispondente al 4-5% [17]. Ciò potrebbe generare dei *cutoff threshold* dei prezzi dei biosimilari, al di sotto dei quali non dovrebbe essere consentito scendere per legge. Naturalmente, a rendere la situazione ancora più complessa, è il fatto che costi e investimenti in ricerca sono inversamente correlati. All'aumento dei costi si riducono i margini e parallelamente gli investimenti. In definitiva, si configura uno stato di equilibrio asimmetrico; considerando l'età e la dimensione dell'impresa, il ritiro dal mercato non è compensato dall'introduzione di un nuovo farmaco.

OBIETTIVI DELLO STUDIO/POSITION PAPER

Il pieno potenziale dei biosimilari non è stato ancora espresso e questo studio/position paper è stato disegnato con l'intento di codificare un sistema di *procurement* efficace e sostenibile, che garantisca un più ampio, semplificato ed economicamente sostenibile accesso dei pazienti ai biosimilari.

La proposta è quella di conseguire l'obiettivo considerando la prospettiva del paziente, avendo consapevolezza che:

- il susseguirsi delle gare e il continuo switch, che può essere generato dalle continue aggiudicazioni di biosimilari di produttori diversi, non giocano a favore dell'aderenza terapeutica;
- anche i pazienti, come gli altri *stakeholder* (clinici e farmacisti), hanno ormai maturato la convinzione che i biosimilari sono farmaci sicuri, efficaci ed equivalenti agli originator;
- una corretta gestione dei biosimilari permette di liberare risorse per farmaci innovativi e terapie avanzate.

Congiuntamente, si ritiene essenziale prevenire una distorsione del mercato, tale da indurre una conformazione monopolistica o pseudomonopolistica e, inoltre, ridurre al livello più basso possibile i rischi di interruzione della fornitura (i.e. *supply risks due to shortages, poor quality, poor distribution channels*).

Generalmente, è condivisa la necessità di passare dai criteri di acquisto basati sul solo costo a quelli basati sul complessivo vantaggio economico coniugando il prezzo con la qualità. Approccio che consente una competizione equilibrata su più parametri e soprattutto permette di fornire il miglior servizio ai pazienti e al SSN.

Il sistema di valutazione dell'offerta economicamente più vantaggiosa (OEPV), accompagnato anche dal ricorso all'accordo quadro, sembra costituire l'unica soluzione percorribile e più funzionale alle esigenze contingenti. Va al riguardo evidenziato, come l'accordo quadro presenti numerosi vantaggi nella gestione operativa degli acquisti. Innanzitutto, la procedura con accordo quadro multifornitore, rispetto a qualsiasi altra procedura di gara, è in grado di offrire un maggior numero di farmaci disponibili a garanzia delle terapie farmacologiche in corso, permettendo la continuità terapeutica, in linea con le necessità dei pazienti e nel rispetto della libertà prescrittiva del medico.

Tale procedura favorisce, inoltre, una maggiore competizione tra più fornitori; una competizione diretta a ristabilire l'equilibrio del mercato tra biosimilari e relativi biologici, sviluppando nuove strategie di mercato, anche in funzione della diminuzione dei prezzi, favorendo inoltre l'interesse delle aziende nella produzione e commercializzazione sempre di nuovi biosimilari e rendendo dunque più interessanti i mercati di riferimento, dopo la scadenza brevettuale (contribuendo alla creazione di nuovi spazi di mercato). Ancora, la gara mediante accordo quadro, limita il rischio della rottura di stock.

Il ricorso all'accordo quadro multifornitore è stato introdotto in Italia dalla Legge 232/2016 [18]. L'art.1, comma 407, prevede che «le procedure pubbliche di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo principio attivo. A tal fine le centrali regionali d'acquisto predispongono un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo (ATC di V livello), i medesimi dosaggi e via di somministrazione».

Le gare qualità-prezzo, sempre con riferimento all'OEPV, dovrebbero essere auspicabilmente realizzate mediante ripartizione delle percentuali da attribuire alla qualità (i.e. 30%-50%) e al prezzo (i.e. 70%-50%). Si dovranno, quindi, individuare appropriati criteri di qualità e stabilire per ognuno di essi un peso ponderato per poterne computare il valore complessivo attribuito alla parte qualitativa.

Ma quali sono i criteri di qualità da considerare e valutare per comporre il rapporto qualità-prezzo per esprimere una valutazione economica?

Questo documento, frutto di un confronto tra specialisti ed esperti del settore, vuole dare un contributo fattivo al paese per rispondere a questa domanda, assai impegnativa, identificando i criteri di qualità su cui valutare i biosimilari, sviluppando un Position Paper, producendo un capitolato tecnico in base ai criteri individuati, definendo una strategia per la concreta applicazione dei criteri e delle modalità nei bandi di gara a livello nazionale.

La valutazione dell'effetto del sistema di *procurement* potrà essere stimata e/o misurata confrontando le differenze tra quanto si registra ora e quanto potrà essere rilevato in una fase successiva all'introduzione delle gare qualità-prezzo per i biosimilari in Italia.



Metodo

Dopo aver esaminato la normativa di riferimento, identificati gli indicatori di qualità, stabilita la sequenza delle procedure di gara e definite le ripartizioni percentuali relative a qualità e prezzo, si potrà comporre un documento guida (i.e. capitolato) che faciliti l'implementazione di gare che saranno aggiudicate valutando l'OEPV.

Una volta definiti i criteri qualitativi adottabili, si potrà stabilire come misurare, anche mediante l'approccio HTA, quanto si è registrato per specifici e indicativi criteri di qualità, rispetto a una fase successiva di implementazione di gare qualità-prezzo.



Perimetro normativo di riferimento

Per comprendere appieno l'impianto normativo attuale e il connesso campo di applicazione, è opportuno esaminare la cronologia giurisprudenziale. Successivamente all'introduzione del Provvedimento n. 163, del 12 aprile 2006, entrato in vigore in attuazione delle direttive comunitarie [19], è il Decreto Legislativo n. 50, del 18 aprile 2016 che effettivamente disciplina i contratti pubblici delle stazioni appaltanti, degli enti aggiudicatori e dei soggetti aggiudicatori, aventi per oggetto l'acquisizione di servizi, forniture (prodotti) e lavori [20].

Nei pertinenti articoli dello stesso Decreto, si sanciscono le disposizioni legislative previste per la selezione della migliore offerta, in accordo alla rispondenza ad uno dei seguenti criteri:

- criterio del prezzo più basso;
- criterio dell'OEPV.

L'art. 95 dello stesso Decreto, indica quale criterio di aggiudicazione degli appalti quello dell'OEPV, individuata sulla base del rapporto qualità/prezzo o sulla base dell'elemento prezzo o del costo, seguendo un criterio di comparazione costo/efficacia quale il costo del ciclo di vita [21]. Al riguardo, le stazioni appaltanti hanno la facoltà di indirizzare la scelta in base alle caratteristiche del bene oggetto del contratto e indicano, motivandolo nel bando di gara, quale dei due criteri sarà applicato per selezionare la migliore offerta. Nel caso in cui le offerte pervenute, in seguito alla pubblicazione del bando, non fossero ritenute idonee o convenienti, la stazione appaltante ha la facoltà di non aggiudicare la gara [19,20].

Il **criterio del minor prezzo** è un criterio di aggiudicazione mediante il quale la stazione appaltante confronta le offerte concentrandosi sul maggior ribasso di prezzo rispetto alla base d'asta. Il criterio del minor prezzo può essere utilizzato solo per servizi e forniture con caratteristiche standardizzate o le cui condizioni siano definite dal mercato, fatta eccezione per i servizi ad alta intensità di manodopera [21].

Il **criterio dell'OEPV** è un criterio di aggiudicazione mediante il quale la stazione appaltante confronta le offerte valutando il miglior rapporto qualità/prezzo. È una modalità prescritta obbligatoriamente dal nuovo codice dei contratti pubblici e si applica in diverse situazioni [21]:

- contratti relativi ai servizi sociali e di ristorazione ospedaliera, assistenziale e scolastica e ai servizi ad alta intensità di manodopera (esclusi i casi di ricorso alla procedura degli affidamenti diretti);
- contratti relativi all'affidamento di servizi di ingegneria e architettura e di altri servizi di natura tecnica e intellettuale di importo pari o superiore a 40.000 euro;
- contratti di servizi e forniture di importo pari o superiore a 40.000 euro caratterizzati da notevole contenuto tecnologico o che hanno un carattere innovativo (introdotto con il DL n. 32 del 18 aprile 2019 e pubblicato in GU n. 140, del 17 giugno 2019) [22].

Applicando il criterio dell'OEPV, il bando di gara deve stabilire quanto riportato in Figura 4.

Ove la stazione appaltante non fosse in grado di stabilire i criteri, i pesi, i punteggi e le relative specificazioni tramite la propria organizzazione, provvede a nominare uno o più esperti che saranno indicati nel bando di gara. Per attuare la ponderazione, le stazioni appaltanti utilizzano metodologie tali da consentire di individuare con un unico parametro numerico finale l'offerta più vantaggiosa. L'operatore economico che ottiene il punteggio più elevato si aggiudica la gara. La stazione appaltante esplicita, all'interno del disciplinare di gara, la modalità adottata tra quelle previste nelle Linee Guida n. 2 di ANAC [23].

Nelle gare d'appalto da aggiudicare con il criterio dell'OEPV, la valutazione e la scelta della migliore offerta può essere demandata ad una commissione giudicatrice, che opera sulla base della norma del 2006 [19] e soprattutto sulle integrazioni riportate dall'art. 77, commi 1, 2, 3, 4 e 8 del D.Lgs. n. 50/2016 [24].

La commissione giudicatrice deve essere:

- nominata dopo la scadenza del termine di presentazione delle offerte;
- composta da un numero dispari di componenti, in numero massimo di cinque;

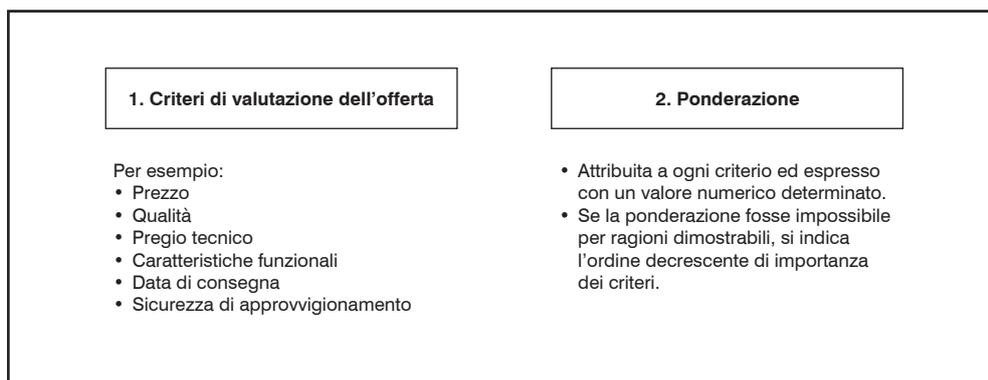


Figura 4. Sequenza delle operazioni da eseguire per l'implementazione di gare di approvvigionamento di beni sulla base del criterio dell'OEPV [19,20]

- esperta nello specifico settore cui si riferisce l'oggetto del contratto.
- I commissari devono soddisfare determinati requisiti, nello specifico:
- non devono aver svolto né possono svolgere alcun'altra funzione o incarico tecnico o amministrativo relativamente al contratto in esame;
- nelle more dell'attivazione dell'Albo previsto dall'art. 78 del D.Lgs 50/2016 e s.m.i. [20], (sospeso fino al 31 dicembre 2021, ai sensi dell'art 1, comma 1, lett. C, della legge 55/2019 [25] e successivamente prorogato al 30 giugno 2023, come da art. 52, comma 1, lettera A, legge n. 108 del 2021 [26]), i commissari sono individuati secondo regole di competenza e trasparenza, preventivamente individuate da ciascuna stazione appaltante.

È opportuno segnalare che la recente Legge Delega in materia di riforma del codice appalti (Legge 78/2022 [27]), ha previsto il superamento dell'Albo nazionale dei componenti delle commissioni giudicatrici di cui al citato art. 77. Conseguentemente, a oggi, e prevedibilmente anche a seguito della riforma del Codice, i criteri di scelta dei commissari devono essere prioritariamente quello della competenza merceologica, intesa non solo come macrocategoria merceologica, ma soprattutto nello specifico settore clinico di utilizzo del farmaco per ciò che concerne sia il medico sia il farmacista. Il ventaglio di competenze, in particolare, deve essere strettamente correlato all'obiettivo di acquisto e ai correlati *item* di valutazione indicati negli atti di gara, dando così coerenza al progetto di gara.

Le modalità per la scelta dei commissari, di norma interni alla Centrale di Committenza, ovvero alle Aziende Sanitarie destinatarie della fornitura, saranno disciplinate da apposito regolamento interno. Tra le problematiche più diffuse, vi è la tematica dei conflitti di interesse, *rectius* dell'assenza di conflitti di interesse, anche potenziali e/o della loro corretta gestione, che di fatto limita il novero dei Professionisti che possono far parte delle commissioni giudicatrici, ai sensi dell'art 42 del Codice degli Appalti [20].

Come definito al comma 3 bis dell'articolo 95 dei criteri di aggiudicazione dell'appalto, una tipologia di contratto utile per applicare il criterio dell'OEPV è il seguente [21]: contratti di servizi e forniture di importo pari o superiore a 40.000 euro caratterizzati da notevole contenuto tecnologico o che hanno un carattere innovativo.

Pertanto, per un farmaco sarebbe opportuno considerare [28,29]:

- portata innovativa;
- tecniche di produzione;
- efficacia clinica;
- target terapeutici;
- interazione con altri farmaci;
- vie di somministrazione.

I farmaci biosimilari devono essere considerati ad alto contenuto tecnologico estrinsecando funzioni di molecole biologiche estremamente complesse e derivanti da processi produttivi notevolmente articolati. Quindi, un disegno di gara che fosse orientato a valutare solamente il criterio del prezzo più basso renderebbe secondaria la qualità associata alle caratteristiche intrinseche che differenziano un prodotto dall'altro.

La realizzazione di una buona gara di approvvigionamento di farmaci (e non solo farmaci) rappresenta la traduzione del bisogno clinico espresso come una sorta di "ponte tra scienza e decisioni", anche considerando quanto circostanziato nella definizione di HTA [30]. Da un lato, quindi, è necessario poter confidare su alte professionalità, a partire da quelle cliniche, in grado di poter esplicitare bisogni coerenti e realmente collegati al miglioramento della

qualità e degli esiti delle cure. Dall'altra, il decisore deve rispondere a logiche di equilibrio complessivo, dimostrando capacità di effettuare una corretta e strategica allocazione di risorse (i.e. *spending wisely*). Nel mezzo, la struttura incaricata dell'effettuazione della procedura di acquisto, deve avere *skill* professionali, risorse e capacità di "mediazione tecnica" per conciliare le esigenze espresse da entrambe le figure coinvolte (*spending well*).

L'esperienza dimostra che l'assetto più efficace ed efficiente è rappresentato dalla contaminazione di competenze e di saperi. Il mondo del farmaco vede, tradizionalmente, da parte pubblica, una stretta integrazione tra i livelli strategici e di governo (tipicamente le direzioni farmaceutiche regionali) e le singole aziende sanitarie. Per quanto attinente al processo di acquisto, essendo questo ormai largamente e diffusamente centralizzato, la Centrale di Committenza (*rectius* Soggetto Aggregatore) rappresenta il punto di equilibrio tra le esigenze dello *spending wisely* e quelle dello *spending well*. La figura che ruota intorno a questo processo è, quindi, quella del farmacista che conosce i processi clinici, in cui la risorsa farmaco è utilizzata, e che funge da mediatore di valore con la componente clinica. Tale professionista è anche quello che sovrintende, in funzione di Direttore di Esecuzione del Contratto (DEC) o talvolta eccezionalmente di Responsabile Unico del Provvedimento (RUP), all'applicazione e alla vigilanza sulla corretta esecuzione del contratto, incorporando o affiancando la funzione di farmacovigilanza interna. Il farmacista di Centrale, esperto di valutazioni economiche e di processi di *procurement*, è una figura chiave a supporto del RUP di gara per la strutturazione delle esigenze espresse e la loro traduzione in capitolato di gara. Come riportato in precedenza, una funzione centrale, dal punto di vista amministrativo, è quella del RUP, i cui compiti sono previsti per legge e che necessita di una esperienza specifica nel settore. In realtà, sempre più spesso, queste figure (i.e. farmacista centrale e RUP) lavorano fianco a fianco nella costruzione della gara.

Il presupposto comune a molte delle gare è costituito, infine, dall'esistenza di indirizzi, tendenze o orientamenti, più o meno espressi da parte del soggetto pagatore (la Regione), che molto spesso vincolano la predisposizione dei capitolati di gara. In questo ambito, un ruolo determinante può essere giocato dalle Commissioni Terapeutiche Regionali, integrate con esperti di HTA, che riteniamo fondamentali proprio per una approfondita analisi di tutti gli aspetti correlati all'introduzione di un farmaco.



Indicatori di qualità

Il progetto di cooperazione tra la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) e la Federazione delle Associazioni degli Economi e Provveditori della Sanità (FARE) ha tra i propri obiettivi l'individuazione e la caratterizzazione di standard di qualità da impiegarsi, auspicabilmente, nella stesura di capitolati tecnici funzionali alla realizzazione di gare di approvvigionamento per farmaci/device, che siano basate sull'OEPV. In questa prospettiva, il progetto SIFO-FARE ha identificato e codificato raggruppamenti di potenziali criteri di qualità funzionali alle peculiarità del prodotto o del fornitore [28,29].

Relativamente al prodotto sono stati evidenziati:

- i) caratteristiche chimico-fisiche e farmacologiche;
- ii) indicazioni terapeutiche;
- iii) efficacia;
- iv) incidenza di eventi avversi;
- v) confezionamento multi-dose;
- vi) praticità di impiego e somministrazione;
- vii) natura degli eccipienti.

Relativamente al fornitore sono stati evidenziati:

- i) tracciabilità dei prodotti;
- ii) investimenti nella ricerca;
- iii) distribuzione e logistica;
- iv) gestione delle emergenze;
- v) informazione scientifica;
- vi) certificazioni di qualità;
- vii) supporto ai pazienti.

Nello specifico, come esito del lavoro congiunto tra le società scientifiche SIFO e FARE, sono state elaborate numerose Schede sintetiche relative a indicatori di qualità potenzialmente utilizzabili per l'esecuzione di gare [28,29]. In Tabella I si descrivono, raggruppati in *macrocluster*, una serie di criteri qualitativi (per una completa informazione consultare l'Allegato 1).

Come previsto dall'art. 95, comma 6, del Codice dei contratti pubblici, i criteri di valutazione possono riguardare anche «gli aspetti qualitativi, ambientali o sociali, connessi all'oggetto dell'appalto» [21].

In sostanza, si tratta di:

- aspetti dell'organizzazione aziendale che più direttamente incidono sulla fornitura del bene/servizio;
- personale impiegato nell'appalto;
- caratteristiche tecniche, funzionali, prestazionali ed estetiche del bene/servizio oggetto del contratto;
- condizioni contrattuali della fornitura;
- i servizi post vendita e /o correlati;
- le condizioni di consegna e di esecuzione;
- possesso di certificazioni di qualità attinenti al bene/servizio o al relativo processo produttivo;
- miglioramento delle condizioni di sicurezza e salute dei lavoratori;
- riduzione degli impatti ambientali ulteriori rispetto ai criteri ambientali minimi

Criteri intrinseci dei prodotti	<ul style="list-style-type: none">• Metodiche innovative di produzione, sintesi, somministrazione.• Stabilità chimico-fisica.• Temperatura di conservazione.• Tempo, facilità di preparazione, sicurezza.• Overfill.• Percentuale di recupero overfill.• Costo stimato del recupero overfill.• Resistenza delle confezioni e infrangibilità fiale.• Frequenza di perdite associate a rottura.• Shelflife minimo garantito.• Costo e tempo di smaltimento.
Criteri logistici	<ul style="list-style-type: none">• Tracciabilità dei prodotti.• Tempi e puntualità di consegna.• Rispetto della catena del freddo.
Criteri economico-amministrativi	<ul style="list-style-type: none">• Assicurazione sui tempi di consegna.• Sistematica e completa evasione degli ordini.• Accordi economico-finanziari per sostituzioni da stock-out.• N° ordini in danno.• Spese legali (procedimenti o ricorsi).• Gestione dei resi.• Certificazione qualità (ISO9001).• Certificazione procedurale (231).• Impatto ambientale per produzione e confezionamento.• Incremento dei costi di produzione per aumento dei costi energetici.
Criteri gestionali	<ul style="list-style-type: none">• Customer service.• Gestione emergenze.• Supporto per implementazione di risk management plan.• Ore utilizzate per gestire i mancanti e prevenire stock-out e carenze.

Tabella I. Macrocluster dei criteri qualitativi di valutazione

eventualmente definiti dal Ministero dell'Ambiente in relazione allo specifico settore merceologico.

I criteri di aggiudicazione sono considerati connessi all'oggetto dell'appalto ove riguardino lavori, forniture o servizi da fornire nell'ambito di tale appalto sotto qualsiasi aspetto e in qualsiasi fase del loro ciclo di vita, compresi fattori coinvolti nel processo specifico di produzione, fornitura o scambio di questi lavori, forniture o servizi o in un processo specifico per una fase successiva del loro ciclo di vita, anche se questi fattori non sono parte del loro contenuto sostanziale.

Il sistema sanitario e i modelli di acquisto stanno registrando notevoli cambiamenti, con un orientamento preminente verso la qualità, ma non sempre il quadro normativo e le indicazioni regionali sono di aiuto. È, quindi, opportuno trovare vie nuove per la determinazione della qualità, per quanto non sia semplice definire criteri omologabili a livello nazionale per differenziare la ricerca della migliore qualità, rispetto a un valore residuale del prezzo (le singole realtà regionali, infatti, hanno riferimenti normativi locali che spesso non agevolano la determinazione di questi elementi valutativi).

Uno spunto di riflessione è offerto da quanto si applica già, come il ricorso a criteri qualitativi impiegati per i farmaci citostatici (packaging anti-rottura delle fiale), quando si tratta di principi attivi potenzialmente pericolosi anche per gli utilizzatori, o ai servizi aggiuntivi (come la consegna domiciliare) o all'associazione del farmaco con un device che semplifica la somministrazione (device con ago retraibile automaticamente per la somministrazione sottocute). Altri importanti indicatori di qualità sono rappresentati dall'affidabilità del produttore e dalla continuità di approvvigionamento. Per tali indicatori, si potrebbe oggettivare anche un rating di affidabilità del fornitore, stabilendo per esempio un cutoff e verificando sul sito dell'AIFA le segnalazioni per principio carente o indisponibile e le carenze indicizzate agli ultimi 5 anni. Più difficile, mancando dati oggettivi, è invece la valutazione dei tempi di consegna. Anche qualora non risultasse applicabile al passato, questo approccio dovrebbe comunque essere adottato nell'immediato futuro, in associazione a sistemi contrattuali di penalità e co-responsabilizzazione sul risultato, inclusa la continuità di fornitura.

Ulteriori indici da valutare potrebbero essere l'esperienza, o meglio l'aspettativa, del paziente dal singolo farmaco (al di là dell'effetto terapeutico), e il punto di vista del clinico, per esempio relativamente al rischio di errori di somministrazione. In effetti, i rating di impresa non sono mai stati attuati, ma nei nuovi contratti si potrebbe prevedere un sistema di monitoraggio oggettivo.

Infine, considerando la situazione globale, potrebbero essere inseriti criteri nuovi e accurati, quali le valutazioni analitiche di qualità dei produttori nel contesto di green economy mediante certificazioni correlate a risorse energetiche utilizzate, emissioni di CO₂ e riciccolo di materiali (costi associati al ciclo di vita del bene).



Procedure di gara

L'esecuzione di una gara, nella sua interezza, prevede un'accurata predisposizione, attuazione e controllo di una serie di procedure, più o meno complesse. In effetti, il percorso degli acquisiti può essere, per semplicità descrittiva, sintetizzato nelle seguenti fasi:

1. **Individuazione del bisogno.** Prevede la definizione dei fabbisogni qualitativi e quantitativi dei prodotti che si intende reperire sul mercato.
2. **Traduzione del bisogno in oggetti di acquisto.** In questa fase la conoscenza tecnica e merceologica consente di descrivere le caratteristiche dei prodotti e di elaborare i lotti del capitolato tecnico di gara.
3. **Definizione del disegno di gara.** In funzione dell'oggetto dell'acquisto e del mercato di riferimento, la stazione appaltante decide la modalità più adatta alle esigenze con cui effettuare la gara.
4. **Espletamento della procedura di gara e stipula del contratto.** È la fase nella quale si esaminano e si valutano le offerte tecniche ed economiche delle Aziende che partecipano alla gara, procedendo poi con l'aggiudicazione e la stipula contrattuale con il vincitore.
5. **Esecuzione del contratto.** Si riferisce al rapporto con l'aggiudicatario, che è tenuto a rispettare le condizioni previste dal contratto di fornitura per tutto il periodo di validità.
6. **Valutazione del contratto eseguito e riprogettazione della fornitura.** È il bilancio della fornitura effettuato dalla stazione appaltante in prossimità della scadenza contrattuale ed è finalizzato anche all'eventuale riprogettazione della fornitura.

Le fasi sopradescritte richiedono numerose competenze specialistiche e multidisciplinari, di tipo tecnico sanitario (cliniche, farmacologiche, farmaceutiche), giuridico, economico e amministrativo (legali, di marketing, di economia sanitaria). Pertanto, sono molteplici le figure professionali coinvolte, quali i provveditori (in genere il RUP), i farmacisti (in genere il DEC) oltre a vari clinici, infermieri professionali, ingegneri clinici, economisti e legali.

Relativamente alla fase concernente la determinazione dei fabbisogni qualitativi e quantitativi, è al farmacista che viene solitamente affidato il compito di stimare e caratterizzare la dimensione dell'approvvigionamento dei prodotti (farmaci, dispositivi medici e diagnostici). La previsione corretta del fabbisogno richiede una valutazione accurata dei consumi pregressi, la capacità di raccogliere e recepire informazioni su futuri sviluppi organizzativi e assistenziali, la necessità di integrare le indicazioni di Politica Sanitaria Regionale, delle Commissioni Terapeutiche Regionali o locali (ove presenti), nonché di mantenere aggiornato il relativo Prontuario Terapeutico.

L'accuratezza nella determinazione dei fabbisogni è una fase sicuramente critica, poiché consente alla stazione appaltante di redigere al meglio il capitolato tecnico, di stabilire l'importo a base di gara e di associarlo al contratto e al relativo Codice Identificativo di Gara (CIG). Ai fornitori aggiudicatari di gara permette di programmare al meglio la produzione e la fornitura, minimizzando rischi di carenze e di indisponibilità.

Le linee guida dell'Autorità Nazionale Anticorruzione (ANAC) chiariscono e disciplinano le funzioni e il ruolo di pertinenza del DEC e del RUP [23]. L'incarico di Direttore dell'Esecuzione è, di norma, ricoperto dal RUP, ma ove qualora ciò non avvenisse, la stazione appaltante ha facoltà, su proposta del RUP, di nominare il DEC, individuandolo tra i soggetti in possesso dei requisiti di adeguata professionalità e di competenza in relazione all'oggetto del contratto. Quindi, al farmacista sono spesso affidate le funzioni di DEC per il coordinamento di esecuzione del contratto stipulato dalla stazione appaltante. Il farmacista è coinvolto anche nel procedimento di nomina dei componenti tecnici della commissione di gara o, in generale, nelle valutazioni tecniche necessarie alla elaborazione del capitolato. Il DEC deve assicurare la regolare esecuzione, nei tempi stabiliti e in conformità alle prescrizioni contenute nei documenti contrattuali e nelle condizioni offerte, delle fasi di aggiudicazione o affidamento.

In funzione delle diverse tipologie di contratto per forniture o servizi, le attività del DEC sono finalizzate alla valutazione e al controllo delle seguenti procedure.

1. Avvio nei tempi previsti della fornitura e rispetto dei tempi e delle modalità di fornitura.
2. Qualità del servizio/fornitura (l'aderenza a tutti gli standard qualitativi richiesti dal capitolato, dal contratto e le eventuali proposte migliorative contenute nell'offerta).
3. Adeguatezza della reportistica, quando richiesta, sulle prestazioni erogate.
4. Soddisfazione del cliente ed utente finale.
5. Rispetto, da parte dell'impresa esecutrice, degli obblighi in materia ambientale, sociale e del lavoro di cui all'art. 30, comma 3 del Codice degli Appalti [20].
6. Condizioni migliorative dell'offerta nell'ambito dell'OEPV.
7. Regolarità e qualità della prestazione concernente i resi e i relativi criteri di misurazione.
8. Casi previsti per la sospensione o la risoluzione del contratto, precisando in modo chiaro le modalità di imputazioni di penali.
9. Mezzi e risorse dell'impresa ausiliaria, specificando per quale parte della prestazione l'aggiudicatario se ne avvale.

I controlli da parte del DEC devono essere condotti per l'intera durata dell'appalto, secondo quanto previsto dal contratto, ed effettuati applicando criteri di qualità oggettivi. Gli esiti dei controlli dovrebbero essere registrati su apposito verbale. Qualora il DEC riscontrasse l'inadempienza alle condizioni contrattuali, segnala al RUP le anomalie riscontrate, anche per fornire tutti gli elementi utili per l'applicazione delle penali, fino ad attivare, nei casi di grave inadempimento, alla risoluzione del contratto, come previsto dai commi 3 e 4 dell'art. 108 del Codice degli Appalti [20].

Di seguito vengono rappresentate le successive procedure in carico alla funzione del DEC.

- **Avvio dell'esecuzione del contratto.** Il DEC, sulla base delle indicazioni del RUP, dà avvio all'esecuzione della prestazione, fornendo all'impresa affidataria tutte le istruzioni e direttive necessarie e redigendo apposito verbale. Il DEC può provvedere all'avvio dell'esecuzione del contratto in via d'urgenza nei casi indicati all'art. 32, comma 8, del Codice degli Appalti [20].
- **Verifica del rispetto degli obblighi dell'impresa affidataria e del subappaltatore.** Con riferimento alle prestazioni affidate in subappalto, il DEC svolge le funzioni di verifica e controllo sul luogo dell'esecuzione del contratto e accerta la regolarità delle prestazioni effettuate.
- **Contestazioni e riserve.** Il DEC comunica al RUP, mediante un verbale, le contestazioni insorte in relazione agli aspetti tecnici che possono influire sull'esecuzione del contratto.
- **Gestione delle varianti.** Il DEC può proporre al RUP le modifiche nonché le varianti dei contratti in corso di esecuzione, indicandone i motivi in apposita relazione, secondo quanto previsto dall'art. 106 del Codice degli Appalti [20]. Le variazioni dovranno sempre essere autorizzate dal RUP. Il DEC dispone delle modifiche di dettaglio non comportanti aumento o diminuzione dell'importo contrattuale.
- **Sospensione del rapporto contrattuale.** L'impresa affidataria ha l'obbligo di eseguire le prestazioni nei tempi fissati nel contratto per assicurare un regolare andamento dell'appalto. Il DEC vigila sul rispetto di tali tempi. Inoltre, ordina la sospensione dell'esecuzione dell'appalto, nei casi disciplinati dall'art. 107 del Codice degli Appalti [20], mediante verbale che deve essere sottoscritto dall'impresa affidataria e inviato al RUP.
- **Termine dell'esecuzione del contratto.** Il DEC, a fronte della comunicazione dell'impresa affidataria di intervenuta ultimazione delle prestazioni, effettua entro cinque giorni i necessari accertamenti, in contraddittorio con la stessa, e nei successivi cinque giorni rilascia il certificato di ultimazione delle prestazioni.
- **Controllo amministrativo-contabile del contratto.** Durante l'esecuzione del contratto, il DEC provvede al controllo della spesa legata all'esecuzione del servizio o della fornitura anche attraverso supporti informatici e mediante verifica della contabilità del contratto.
- **Controllo di esecuzione del contratto come attività strategica.** Il controllo di esecuzione di un contratto consiste in attività di verifica qualitativa e quantitativa sulle prestazioni svolte, aventi carattere tecnico e contabile-amministrativo. Una imperfetta esecuzione del contratto comporta poi delle valutazioni di natura giuridico-amministrativa, volte ad ottenere l'esecuzione delle prestazioni previste da parte del venditore, ovvero il risarcimento del danno subito.
- **Rating del fornitore.** Vale la pena soffermarsi brevemente sull'inadempimento del venditore per mancata o ritardata consegna. Ciò in quanto tale inadempimento risulta il più diffuso e quello in grado di produrre i più rilevanti disservizi, sino ad arrivare all'interruzione dell'erogazione delle prestazioni sanitarie.

Rapporto tra qualità e prezzo

Per che attiene al criterio di aggiudicazione, la base di partenza non può che essere il dettato del Decreto Legislativo 50/2016 [20], che, all'art. 95, sancisce che le stazioni appaltanti:

- procedono all'aggiudicazione degli appalti [...], sulla base del criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa individuata sulla base del miglior rapporto qualità/prezzo o sulla base dell'elemento prezzo o del costo, seguendo un criterio di comparazione costo/efficacia quale il costo del ciclo di vita;
- possono utilizzare il criterio del minor prezzo per i servizi e le forniture con caratteristiche standardizzate o le cui condizioni sono definite dal mercato, fatta eccezione per i servizi ad alta intensità di manodopera;
- per assicurare l'effettiva individuazione del miglior rapporto qualità/prezzo, valorizzano gli elementi qualitativi dell'offerta e individuano criteri tali da garantire un confronto concorrenziale effettivo sui profili tecnici;
- la stazione appaltante stabilisce un tetto massimo per il punteggio economico entro il limite del 30%.

Questi principi delineano chiaramente una netta scelta del legislatore a favore del criterio dell'OEPV. Comunque, il legislatore italiano fa di più: con il Decreto 56/2017 [23], correttivo del codice, è stato introdotto il limite massimo di 30 punti percentuali attribuibili al prezzo, che rappresenta un unicum nel panorama dei Paesi Europei.

L'intento, che è quello di valorizzare e di privilegiare gli aspetti tecnici e la qualità dell'offerta, tende a rappresentare, tuttavia, un ostacolo alla costruzione di una gara di farmaci basata sul criterio dell'OEPV. Se da un lato, infatti, è possibile individuare fattori qualitativi oggettivi e misurabili, anche in questo ambito merceologico, il peso loro attribuibile in sede di gara dovrebbe essere necessariamente commisurato al valore ad essi associato e, quindi, al differenziale di costo generato.

Il vincolo dei 70 punti percentuali, invece, attribuisce agli indicatori qualitativi individuati (per effetto della specificità del farmaco e del suo assetto autorizzativo e regolatorio) un peso probabilmente eccessivo e non correttamente equilibrato rispetto al prezzo. Gli effetti aberranti sono dietro l'angolo, in quanto la previsione di un punteggio "tecnico" esorbitante e, conseguentemente, di un punteggio "economico" ridotto accentua il peso dell'offerta tecnica a scapito di quella economica, inducendo potenzialmente i concorrenti ad offrire prezzi poco vantaggiosi per la stazione appaltante. È altrettanto vero, comunque sia, che allo stato attuale l'enorme se non assoluta disproporzione a favore del punteggio economico (aggiudicazione basata solo sul prezzo) sta generando (specificamente per i biosimilari, ma non solo) una progressiva distorsione del mercato indotta da carenze nell'approvvigionamento e dalla scarsa capacità di governare possibili incrementi di spesa [15]. L'efficace utilizzo del criterio dell'OEPV nelle gare farmaci, quindi, presuppone il superamento della norma di cui al comma 10 bis dell'art. 95 [21] e una riconciliazione con prassi armonizzate a livello europeo.

Un'ipotesi interessante è rappresentata dal fatto che, nell'essenza, l'art. 95 ha superato la rigida separazione tra requisiti di partecipazione e criteri di valutazione che aveva caratterizzato a lungo la materia della contrattualistica pubblica. Nella valutazione delle offerte possono essere incluse proposizioni che consentano di apprezzare meglio il contenuto e l'affidabilità dell'offerta o di valorizzare caratteristiche dell'offerta ritenute particolarmente meritevoli; in ogni caso, devono riguardare aspetti, quali quelli indicati dal Codice, che incidano in maniera diretta sulla qualità della prestazione.

Pertanto, si potrebbe considerare la possibilità di modulare la dinamica del rapporto percentuale tra qualità e prezzo in funzione di particolari condizioni caratterizzanti la gara stessa come la durata, l'importo contrattuale complessivo (connesso all'appropriata stima del fabbisogno), l'implementazione di misure precauzionali dirette a scongiurare disastrose carenze.

Come riportato in precedenza, il valore della percentuale da attribuire alla qualità potrebbe variare tra un 30% e un 50% e, in modo complementare, al prezzo conferire dei valori com-

presi tra un 70% e un 50%. Il ricorso a un approccio di valutazione della gara che si incentri sull'OEPV si rende manifesto proprio in momenti congiunturali molto fragili come quello a cui stiamo assistendo (stagnazione economica associata ad inflazione, conseguenze perduranti della pandemia e ridotta autonomia energetica con un drammatico incremento dei costi all'origine). Se le basi d'asta minassero radicalmente i margini o risultassero equivalenti ai costi di produzione (escludendo quelli di trasporto), molte gare potrebbero andare deserte. In questo caso, il costo più alto sarebbe sostenuto proprio da coloro che dovremmo tutelare in termini di salute: i pazienti.

Capitolato di gara

La costruzione del capitolato di gara traduce gli obiettivi di acquisto in specifiche tecniche e in regole contrattuali, con l'obiettivo che la gara possa generare un esito corrispondente alle attese.

Nel definire alcuni spunti per la costruzione del capitolato di una gara per i biosimilari, non si può tralasciare il limite imposto dall'attuale livello regolatorio che considera equivalente il farmaco avente medesimo principio attivo, forma e dosaggio (ATC V livello). Il principio dell'equivalenza, comune anche ai farmaci di sintesi chimica, costituisce la base giuridica, ancor prima che scientifica, per il confronto con il criterio del prezzo più basso. Le ulteriori norme, relative alla non sostituibilità automatica, alla previsione di accordi quadro, ecc., non fanno venir meno la sovrapposibilità dei prodotti e, dunque, la possibilità, ancora oggi privilegiata, di acquisizione al prezzo più basso. Pur tuttavia, è evidente ormai che questo sistema può avere non solo effetti distorsivi sul mercato, ma può depauperare importanti fattori di qualità in grado di distinguere tra un prodotto e l'altro. È in quest'ottica che è necessario instaurare un percorso di costruzione di un possibile capitolato basato sull'offerta economicamente più vantaggiosa.

In termini generali, un buon capitolato è il risultato di un'analisi adeguata dei fabbisogni, delle esigenze di cambiamento atteso, delle risorse disponibili e dei fattori che contribuiscono a creare valore, considerando diverse prospettive:

- la prospettiva del paziente, che in questo documento si assume essere quella fondamentale;
- la prospettiva del clinico;
- la prospettiva pertinente all'organizzazione, alle Autorità di indirizzo e di governo;
- la prospettiva del mercato;
- la prospettiva concernente le esigenze generali e dell'impatto esterno.

È, quindi, fondamentale il confronto con gli *stakeholder*, in modo da garantire un livello di concorrenza adeguato rispetto al mercato di riferimento e al grado di innovazione ricercato. L'esito di questa importante analisi di confronto è rappresentato dalla definizione dei requisiti tecnici, dei requisiti di qualificazione soggettivi, dalle condizioni di svolgimento del contratto, dalla progettazione dei sistemi di verifica e di pagamento, correlati ai fattori che influenzano la qualità.

È fondamentale tenere conto che, sempre in generale, nella definizione del *petitum*, il Codice degli Appalti [20] prevede sostanzialmente i seguenti ambiti:

- La possibilità di selezionare i fornitori tramite la previsione di criteri soggettivi (art. 83), di capacità tecnica ed economica, in grado di garantire a priori un livello adeguato di capacità di risposta ai fabbisogni. Tra questi possono rientrare anche il possesso di certificazioni inerenti a requisiti etici ed ambientali. Il vincolo fondamentale, tuttavia, è che detti requisiti siano ragionevoli e commisurati agli obiettivi di acquisto e, dunque, non alterino lo svolgimento di un corretto confronto concorrenziale.
- La definizione dei requisiti tecnici dei prodotti e servizi da acquisire, articolandoli secondo criteri di importanza. Vi è, in particolare, la possibilità di prevedere criteri cosiddetti premiali, ovverosia criteri che, pur non escludenti, puntino a valorizzare adeguatamente la presenza di determinati fattori di qualità. La capacità di motivare adeguatamente i requisiti previsti dal capitolato è condizione per lo svolgimento in massima trasparenza della gara e anche di ostacolo per potenziali contenziosi. Tali criteri premiali sono particolarmente importanti proprio nel settore dei farmaci, in cui la qualità intrinseca è di per sé già considerata equivalente tra i vari prodotti.

Il Codice consente oggi una attenuazione della rigida distinzione tra requisiti soggettivi e requisiti tecnici e questo permette di introdurre ulteriori elementi valutativi, purché proporzionati, coerenti e verificabili. Ancora, è opportuno sottolineare l'importanza delle condizioni di svolgimento del contratto, dei requisiti che debbono permanere anche in fase di esecuzione,

dei punti chiave inerenti al monitoraggio del contratto (su cui costruire anche il sistema di penalità) e dell'eventuale sistema di compartecipazione ai risultati del contratto.

Nel capitolato tecnico e negli altri atti di gara sono, pertanto, esplicitati:

- i requisiti di partecipazione;
- l'insieme delle specifiche dei beni/servizi da acquisire;
- le esternalità da considerare in relazione all'impatto sociale ed ambientale atteso;
- l'orizzonte temporale del contratto;
- le eventuali limitazioni o indicazioni di utilizzo;
- i servizi correlati;
- i criteri di valutazione dell'offerta, minimi, premiali (tabellari o discrezionali);
- il quadro economico e le risorse disponibili;
- il sistema informativo e di monitoraggio dell'esecuzione con i relativi indicatori.

Una menzione a parte è da riservare al problema dell'esplicitazione qualitativa dei fabbisogni da mettere a gara. Tale aspetto, comune alla generalità delle gare (a maggior ragione se centralizzate, come di norma avviene nel mondo del farmaco), è condizione determinante per stabilire un corretto rapporto con il mercato e acquisire le migliori condizioni in sede di offerta.

Per tutti i motivi sopra enunciati, è fondamentale poter disporre di informazioni strutturate a supporto dell'acquisizione, con l'intento di cogliere il necessario ritorno informativo derivante dall'utilizzo dei prodotti acquisiti. Quest'ultima informazione è spesso parte integrante della misurazione del valore della prestazione e/o del sistema di remunerazione contrattuale.

Il completamento di questa fase è poi rappresentato dalle Consultazioni Preliminari di Mercato (art. 66) [20], tramite le quali la stazione appaltante può interloquire, in situazione di trasparenza e par condicio, con gli operatori presenti sul mercato, acquisendo informazioni, spunti e suggerimenti da utilizzare, senza interferire con i processi decisionali e lo svolgimento delle procedure.

In sintesi, quindi, la procedura di gara si configura come un meccanismo di progressiva selezione dei concorrenti, che si conclude con l'individuazione dell'aggiudicatario. La prima selezione si attua al momento della partecipazione, sulla base dei requisiti soggettivi richiesti, mentre la seconda si attua mediante la valutazione delle offerte prodotte dai concorrenti ammessi e l'individuazione dell'aggiudicatario (vale a dire del concorrente che ha presentato la migliore offerta).

Il prodotto finale di tutto il processo sopra descritto è costituito dal progetto di gara che definisce gli obiettivi del contratto e la motivazione delle scelte effettuate. In particolare, in un buon capitolato debbono essere incorporati:

- i contenuti del contratto, ovvero tipologie e quantità di beni e servizi, la durata del contratto e i destinatari;
- la tipologia di gara atta a garantire la migliore tutela della concorrenza e la più opportuna modalità di acquisto. In particolare, nel settore dei biosimilari, la strutturazione dell'eventuale accordo quadro e le modalità di utilizzo dello stesso;
- la suddivisione in lotti;
- gli eventuali requisiti richiesti ai partecipanti;
- i criteri di valutazione delle offerte, i criteri premiali. È in questa fase che si determina l'utilizzo del criterio dell'OEPV, andando a contemperare il fattore quantitativo, determinato dal prezzo, con elementi qualitativi in grado di esplicitare le differenze tra i vari prodotti e il relativo maggior contributo alla creazione di valore complessivo;
- le risorse disponibili e le forme di pagamento del fornitore ed eventuali elementi di coinvolgimento nel risultato;
- gli elementi di valutazione di conformità e di verifica dell'esecuzione;
- le modalità ed i limiti di modifica del contratto.

Nessuno di questi elementi può e deve essere visto sganciato dagli altri. Ma come si raggiunge l'obiettivo di una buona progettazione di gara nei farmaci?

Numerosi sono i documenti di indirizzo e gli studi che evidenziano come l'utilizzo di strumenti di HTA, opportunamente adeguati, siano quelli più adatti a misurare il valore. Come illustrato nelle altre parti di questo documento, sarà, quindi, l'analisi delle varie dimensioni di HTA a suggerire quali elementi considerare per una valutazione qualitativa adeguata a supportarne le scelte.

Se, infatti, l'obiettivo è, come deve essere, la creazione e misurazione del valore, allora non è possibile non riferirsi alle principali dimensioni in cui tale valore si genera e si stima. In ciò, gli strumenti dell'HTA e le sue valutazioni sono determinanti (i.e. costo-utilità, impatto socio-economico, impatto ambientale, innovatività, esternalità, *stakeholder* interni ed esterni).

Misura dell'esito della gara

Il processo di acquisizione ha un carattere di circolarità, parte dalla rilevazione del fabbisogno clinico, prosegue con la progettazione della gara (traduzione del bisogno in strumenti di selezione del prodotto/servizio), continua con l'aggiudicazione, per terminare con l'esecuzione contrattuale e la verifica dell'efficacia degli strumenti e delle soluzioni acquistate.

Rappresentando la fase finale dell'intero processo, la sua efficacia è determinata dalla presenza, nelle fasi precedenti, delle condizioni contrattuali e degli strumenti atti a rilevare i dati salienti. Anche questi ultimi debbono avere una loro esatta individuazione nella gara. In altre parole, la valutazione degli esiti, che consegue all'esecuzione del contratto deve, per quanto possibile, essere oggetto di attenta progettazione all'interno degli atti di gara.

È importante stabilire una solida connessione tra fattori che svolgono un ruolo specifico:

- impatto atteso dell'introduzione del bene/servizio;
- elementi in grado di generare valore (economico e/o sociale);
- requisiti tecnici e criteri di valutazione (approccio metodologico);
- strumenti di monitoraggio della performance contrattuale e, se possibile, dell'esito clinico, economico, procedurale, legale;
- strumenti contrattuali di misurazione del risultato e di eventuale coinvolgimento del fornitore nel risultato (anche con risvolti economici sul prezzo)
- ruoli e responsabili coinvolti nel monitoraggio e nella valutazione.

Da punto di vista normativo, si potrebbe fare riferimento al Decreto Ministeriale 49/2018 [31]. Dal punto di vista gestionale, l'evoluzione delle gare verso la valutazione evoluta della qualità dei prodotti e dei servizi, si accompagna in maniera quasi indissolubile alla disponibilità di flussi di informazioni continue, selettive e affidabili, che possono riguardare tanto gli aspetti logistico amministrativi quanto (e soprattutto) quelli clinico-economici. Potranno essere, quindi, previsti strumenti informatizzati (i.e. registri) che, in aggiunta ai flussi istituzionali e alle altre banche dati già esistenti, fungeranno da base per l'applicazione dei sistemi di valutazione.

Infine, conferendo commisurato e integrato valore alla prospettiva dell'*Health Technology Assessment*, per ciò che concerne la metodica di misurazione degli effetti associati all'impiego delle gare qualità-prezzo, si potrà ricorrere a uno strumento validato e molto frequentemente utilizzato per la stima degli impatti degli interventi di sanità pubblica: la *difference-in-difference analysis*. Si tratta di un metodo comunemente impiegato per misurare l'effetto causale di un intervento di politica sanitaria rispetto a un controllo, in grado di correggere per eventuali fattori confondenti osservabili e non osservabili [32]. Questa tecnica è stata recentemente impiegata dalla *London School of Economics and Political Science* per valutare l'effetto del disinvestimento di interventi ritenuti di ridotto impatto per il *National Health Service* in Inghilterra [33].



Conclusioni

Il potenziale dei farmaci biosimilari nel nostro paese non ha ancora espresso tutto il suo valore e già rischiamo non solo di perdere questo valore ma anche di veder ridurre quanto ottenuto fino ad ora.

Le modalità diffuse di approvvigionamento tramite gare al ribasso del prezzo stanno deteriorando il mercato, riducendo da un lato la presenza di produttori di tali farmaci e dall'altro la disponibilità di alternative terapeutiche. Ciò, purtroppo, rischia di privare l'accesso dei pazienti a tali formidabili terapie.

È di fondamentale importanza, quindi, ridurre al livello più basso possibile i rischi di interruzione dell'approvvigionamento, quelli della scarsa qualità delle forniture, delle lacune nei canali distributivi, della riduzione delle scorte, ecc., fenomeni già ben visibili nel nostro paese.

Rivedere le modalità di approvvigionamento è dunque di fondamentale importanza per le stazioni appaltanti e in questo Position Paper abbiamo voluto toccare i punti salienti di un percorso diretto a rendere più efficienti tali modalità.

Si tratta di implementare strumenti di gara più idonei agli obiettivi di sostenibilità del sistema sanitario e di competitività del mercato. È di fondamentale importanza prevenire una distorsione del mercato, capace di indurre una conformazione monopolistica o pseudomonopolistica, ed evitare la perdita della capacità di governo della spesa: il paradosso che meno si spende e più ci costa è perfettamente evidente.

Sulla base delle linee guida dell'ANAC, il ricorso alla valutazione dell'OEPV sembra costituire la soluzione più appropriata ed efficiente alle esigenze dei pazienti e del SSN: bisogna lavorare in questa direzione, utilizzando al massimo le conoscenze e le competenze consolidate nei nostri centri di ricerca, nelle nostre associazioni di categoria, nelle nostre aziende sanitarie.

In questo Position Paper sono state identificate soluzioni appropriate per interrompere la deriva "ragionieristica" nei nostri processi di acquisto e dare una connotazione più economica agli stessi. La sistematizzazione di quelli che sono indicatori qualitativi adottabili in una procedura di acquisto, è il primo e sostanziale passo di questo processo ambizioso e innovativo: un processo che, attraverso l'HTA, ci permetterà di misurare la differenza di effetto registrata con tali criteri in una fase successiva all'implementazione di gare qualità-prezzo.

Fonti di finanziamento

Questo Position Paper è stato realizzato senza il supporto di specifici finanziamenti.

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.



Bibliografia

1. Vogler S, Schneider P, Zuba M, Busse R, Panteli D. Policies to Encourage the Use of Biosimilars in European Countries and Their Potential Impact on Pharmaceutical Expenditure. *Front Pharmacol*. 2021;12:625296; <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.625296>
2. Food and Drug Administration (FDA). What are «Biologics». Questions and Answers. Content issued on 02/06/2018. Disponibile su: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers> (ultimo accesso luglio 2022)
3. Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology* 2017;56(Suppl.4):14-29; <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex278>
4. Grabowski HG, Guha R, Salgado M. Regulatory and cost barriers are likely to limit biosimilar development and expected savings in the near future. *Health Affairs* 2014;33:1048-57; <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2013.0862>
5. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines: Overview. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview> (ultimo accesso luglio 2022)
6. Abbott K, Shao H, Shi L. Policy Options for Addressing the High Cost of Specialty Pharmaceuticals. *Glob Health J* 2019;3:79-83; <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2019.11.005>
7. European Medicines Agency (EMA). Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf (ultimo accesso luglio 2022)
8. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Berdud M. Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings?. *Pharmacoeconomics*. 2016;34:609-16; <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0380-x>
9. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One*. 2017;12:e0190147; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190147>
10. Vulto A, Cheesman S, Gonzalez-McQuire S, et al. Sustainable biosimilar procurement in Europe: A review of current policies and their potential impact. *Value Health* 2019;22(suppl. 3):S427
11. Mennini FS, Marcellusi A, Bini C, et al. The economic impact of biosimilars in Italy: a scenario analysis. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2019;6:1-8
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Biosimilari: trend dei consumi. Analisi grafica del trend dei consumi espressi in numero di confezioni, DDD, unità posologiche erogate nel canale acquisti diretti. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/878552/1_TrendConsumiBiosimilari_gen2020-dic2021.pdf (ultimo accesso luglio 2022)
13. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. Marzo 2018. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/pp_biosimilari_27.03.2018.pdf (ultimo accesso luglio 2022)
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1542390/Rapporto-OsMed-2020.pdf> (ultimo accesso luglio 2022)
15. Vulto AG, Vanderpuye-Orgle J, van der Graaff M, et al. Sustainability of Biosimilars in Europe: A Delphi Panel Consensus with Systematic Literature Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13:400; <https://doi.org/10.3390/ph13110400>

16. Medaxes, Generic Medicines Day 2021. Webinar. Disponibile su: <https://www.youtube.com/watch?v=-Um6BmM0KWc> (ultimo accesso luglio 2022)
17. Capgemini Invent. New regulation and generic medicine shortages: impact and solutions. 2020. Disponibile su: https://www.capgemini.com/nl-nl/wp-content/uploads/sites/7/2020/11/Report_New-Regulation-and-Generic-Medicine-Shortages_Impact-And-Solutions.pdf (ultimo accesso luglio 2022)
18. Legge 11 dicembre 2016, n. 232. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019. GU Serie Generale n. 297 del 21-12-2016 - Suppl. Ordinario n. 57. Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/12/21/16G00242/sg> (ultimo accesso luglio 2022)
19. Decreto Legislativo 12 aprile 2006, n. 163. Codice dei contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture in attuazione delle direttive 2004/17/CE e 2004/18/CE. GU Serie Generale n.100 del 02-05-2006 - Suppl. Ordinario n. 107
20. Decreto Legislativo 18 aprile 2016, n. 50. Attuazione delle direttive 2014/23/UE, 2014/24/UE e 2014/25/UE sull'aggiudicazione dei contratti di concessione, sugli appalti pubblici e sulle procedure d'appalto degli enti erogatori nei settori dell'acqua, dell'energia, dei trasporti e dei servizi postali, nonché per il riordino della disciplina vigente in materia di contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture. GU Serie Generale n.91 del 19-04-2016 - Suppl. Ordinario n. 10
21. Decreto Legislativo 18 aprile 2016 n° 50. Codice dei contratti pubblici. Titolo IV - Aggiudicazione per settori ordinari. Articolo 95. Criteri di aggiudicazione dell'appalto. Disponibile su: https://www.codiceappalti.it/dlgs_50_2016/Art_95__Criteri_di_aggiudicazione_dell'E2%80%99appalto/8475 (ultimo accesso luglio 2022)
22. Legge 14 giugno 2019, n. 55. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 aprile 2019, n. 32, recante disposizioni urgenti per il rilancio del settore dei contratti pubblici, per l'accelerazione degli interventi infrastrutturali, di rigenerazione urbana e di ricostruzione a seguito di eventi sismici. GU Serie Generale n.140 del 17-06-2019
23. Autorità Nazionale AntiCorruzione (ANAC). Linee Guida n. 2, di attuazione del D.lgs. 18 aprile 2016, n. 50, recanti «Offerta economicamente più vantaggiosa» - Approvate dal Consiglio dell'Autorità con Delibera n. 1005, del 21 settembre 2016. Aggiornate al D. lgs 19 aprile 2017, n. 56 con Delibera del Consiglio n. 424 del 2 maggio 2018. Disponibile su: <https://www.anticorruzione.it/-/delibera%C2%A0numero-424-del-02/05/2018-1> (ultimo accesso luglio 2022)
24. Decreto Legislativo 18 aprile 2016 n° 50. Codice dei contratti pubblici. Sezione II – Selezione delle offerte. Articolo 77. Commissione giudicatrice. Disponibile su: https://www.codiceappalti.it/DLGS_50_2016/Art_77__Commissione_giudicatrice/8456 (ultimo accesso luglio 2022)
25. Legge 14 giugno 2019, n. 55. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 aprile 2019, n. 32, recante disposizioni urgenti per il rilancio del settore dei contratti pubblici, per l'accelerazione degli interventi infrastrutturali, di rigenerazione urbana e di ricostruzione a seguito di eventi sismici. GU Serie Generale n.140 del 17-06-2019
26. Testo Coordinato Del Decreto-Legge 31 maggio 2021, n. 77. Testo del decreto-legge 31 maggio 2021, n. 77 (in Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 129 del 31 maggio 2021 - Edizione straordinaria), coordinato con la legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108 (in questo stesso S.O.), recante: «Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure.». GU Serie Generale n.181 del 30-07-2021 - Suppl. Ordinario n. 26.
27. Legge 21 giugno 2022, n. 78 Delega al Governo in materia di contratti pubblici. GU Serie Generale n.146 del 24-06-2022
28. Progetto SIFO-FARE. L'evoluzione del sistema degli acquisti e i vaccini. Spunti e riflessioni dal workshop di aggiornamento. 2019. Disponibile su: https://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/SIFO-FARE/Evoluzione_del_sistema_degli_acquisti_e_i_vaccini_-_spunti_e_riflessioni_al_workshop_di_aggiornamento.pdf (ultimo accesso luglio 2022)

29. Progetto SIFO-FARE. L'evoluzione del sistema di acquisto di farmaci e dispositivi. Elementi di base e prospettive. 2019. Disponibile su: https://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/SIFO-FARE/Evoluzione_del_sistema_di_acquisto_di_farmaci_e_dispositivi-Elementi_di_BAse_e_Prospective.pdf (ultimo accesso luglio 2022)
30. Battista RN. Scienze della salute, decisioni politiche e valutazione delle tecnologie: sta espandendosi il ruolo degli epidemiologi? *Epid Rev* 1994;18:15-21
31. Decreto 7 marzo 2018, n. 49. Regolamento recante: «Approvazione delle linee guida sulle modalità di svolgimento delle funzioni del direttore dei lavori e del direttore dell'esecuzione». GU Serie Generale n.111 del 15-05-2018
32. Blundell R, Costa Dias M. Evaluation methods for Non-Experimental data. *Fisc Stud* 2000;21: 427-68
33. Anderson M, Molloy A, Maynou L, et al. Evaluation of the NHS England evidence-based interventions programme: a difference-in-difference analysis. *BMJ Qual Saf* 2022; 0: 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2021-014478>



Allegato 1

Parametri qualitativi legati al farmaco	
Piano farmaceutico	<ul style="list-style-type: none">• Forme farmaceutiche che favoriscono compliance del paziente, ecc.• Caratteristiche funzionali (mono-pluriuso, blister con gg settimana, siringhe preriempite, cartucce pronte all'uso).• Confezionamento primario-secondario, confezionamento difforme a seconda dei dosaggi, farmaci LASA, (evitare rischi di errori per packaging simili o dosaggi non facilmente distinguibili sulla confezione).• Maggiore numero di formulazioni in commercio, maggior numero di dosaggi dello stesso principio attivo alla medesima concentrazione.• Prodotto pronto all'uso (No ricostituzione).• Flacone con sistema protezione antirottura/antispiandimento.• Concentrato per soluzione vs liofilo.• Presentazione (olio/soluzione).• Modalità di diluizione con limiti di concentrazione nei solventi consigliati e requisiti minimi di stabilità di 24 ore dopo la ricostruzione, ove è possibile.• Tutela sicurezza operatori con la presenza di sistemi di protezione da rotture delle confezioni primarie, assegnando la preferenza a contenitori in materiale infrangibile (es. siringhe con sistemi di sicurezza, flaconi protetti da pellicole di materiale plastico che impediscono la fuoriuscita del farmaco in caso di rottura del flacone stesso).• Assenza sostanze (es. glutine, lattice, lattosio, ecc.)• Scheda di sicurezza del prodotto.• Documenti compatibilità con altre sostanze/farmaci.• Caratterizzazioni legate al processo produttivo (differenze di tipo tecnologico con possibili ricadute sull'attività; es. granulazione a secco vs umido).• Dati certificati di compatibilità con dispositivi/diluenti/contenitore fiale per la diluizione e la somministrazione.• Dati di stabilità del residuo di farmaco nel flacone di concentrato per soluzione dopo il prelievo.• Shelf life (periodo di validità).• Modalità conservazione (catena del freddo, esposizione luce solare, temperatura ambiente anziché a temperatura da frigo (2°-8°).
Piano logistico	<ul style="list-style-type: none">• Condizioni di consegna (tempi, modalità, ecc.).• Termine di consegna o esecuzione (no <i>back order</i>).• Garanzia di fornitura (rottura di stock, ecc.).• Trasporto in contenitori appositi (antiurto/antispiandimento, presenza di sistemi di registrazione della temperatura).• Approvvigionamento in sicurezza (contenitori separati e segnalati per i prodotti citotossici con descrizione dei trasposti dal produttore/rivenditore alla sede delle aziende sanitarie utilizzatrici).• Bolla informatizzata.• Procedura e organizzazione aziendale dei fornitori (possibile valutazione dell'affidabilità dell'azienda e del curriculum professionale del personale esecutore delle prestazioni oggetto d'appalto).• Gestione dei resi.
Piano di assistenza post vendita	<ul style="list-style-type: none">• Numero verde.• Sito internet.• Supporto nel ritiro.• Rendicontazione dei materiali consumabili utilizzati.• Assistenza tecnica, rendicontazione.• Formazione di personale e/o paziente.• Infermiere a domicilio per addestramento del paziente.• Impatto ambientale e caratteristiche ambientali innovative.• Costo di gestione, impatto gestionale nell'utilizzo/somministrazione.
Piano farmacologico	<ul style="list-style-type: none">• Popolazioni escluse - non trattabili.• Destinazione d'uso in sottopopolazioni.• Valutazione della letteratura scientifica.• Disponibilità di dati di aderenza terapeutica.• Aspetti farmacocinetici e farmacodinamici.
Piano tossicologico	<ul style="list-style-type: none">• Eventi avversi.• Dati registri AIFA.• Dati farmacovigilanza.
Piano regolatorio	<ul style="list-style-type: none">• Indicazioni terapeutiche (singole o multiple).• Rimborsabilità.• Tipologia di AIC (condizionata, ecc.).• Altri strumenti regolatori di mercato (contrattualità, ecc.).