

# IL GOVERNO DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA: MODELLI DI GOVERNANCE EQUA E SOSTENIBILE DEI FARMACI ONCOLOGICI INNOVATIVI AD ALTO COSTO

---



## **Il governo dell'innovazione farmaceutica in Italia: dallo stato dell'arte ad un modello di gestione equa e sostenibile dei farmaci innovativi e ad alto costo**

Dossier

## **APPENDICE**

Executive Summary .....	3
Premessa .....	5
Contesto epidemiologico in oncologia.....	6
Burden economico della patologia .....	12
La politica del farmaco a livello nazionale e regionale.....	16
Innovazione e sostenibilità economica – Prospettive .....	19
Conclusioni .....	23

## EXECUTIVE SUMMARY

---

- Da un punto di vista **epidemiologico** i risultati dello studio EURO CARE 5 mostrano come la sopravvivenza dai tumori sia aumentata negli ultimi anni e che l'Italia si posizioni tra i Paesi con la più alta aspettativa di vita alla nascita e con una percentuale di sopravvivenza relativa a 5 anni in linea con la media degli altri Paesi. Questo trend epidemiologico, dove all'aumentare della sopravvivenza corrisponde un aumento della prevalenza, ha determinato un incremento del carico assistenziale del malato oncologico relativo ai progressi in ambito oncologico e alla disponibilità di nuovi farmaci ad alto costo più potenti e selettivi.
- Dal rapporto Osmed<sup>1</sup>, a conferma, i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori oggi rappresentano la prima categoria terapeutica a maggior **spesa pubblica**, pari a quasi 3 miliardi di euro (48,7 euro pro capite) superando i farmaci per il sistema cardiovascolare (45 euro pro capite). Si sottolinea inoltre che il costo di gestione di alcune tipologie di tumori negli ultimi anni è cambiato radicalmente in relazione all'ingresso di farmaci ad alto costo che hanno assicurato una maggiore sopravvivenza determinando un maggior utilizzo di farmaci. Ad esempio nel melanoma metastatico si è passato da un costo di gestione del paziente medio annuo di € 3.500 ad oltre € 50.000 dopo l'introduzione di farmaci immuno-oncologici e target therapies.
- Nell'ambito dei Paesi aderenti alla Comunità Europea si possono evidenziare diverse politiche di intervento nel settore farmaceutico e differenti modalità di regolazione dei prezzi dei medicinali. Comuni sono tuttavia gli obiettivi perseguiti con tali politiche:
  - garantire la sicurezza, la qualità ed efficacia del prodotto;
  - controllare la spesa farmaceutica pubblica;
  - promuovere ed incentivare l'industria farmaceutica nazionale.
- Quanto ai criteri utilizzati per la rimborsabilità di un farmaco, sempre più le autorità regolatorie fanno riferimento a valutazioni comparative, con elementi di natura economica: una delle principali difficoltà infatti è quella di conciliare ristrettezze nei budget sanitari con la disponibilità di nuove terapie.
- L'attuale **modello regolatorio e di governance** a livello centrale, che fino ad oggi è stato in grado di governare la spesa farmaceutica territoriale, si sta mostrando incapace ed inadeguato a governare la spesa farmaceutica ospedaliera con il conseguente sfondamento dei tetti di spesa. La previsione è che nel periodo 2014-2016 il settore farmaceutico registrerà uno sfondamento del tetto programmato di spesa pari a 3,8 miliardi di euro, aspetto particolarmente critico soprattutto per le regioni sotto piano di rientro che dovranno sostenere lo sfondamento. A livello regionale invece si assiste ad una modalità gestionale altamente eterogenea che rischia di introdurre diseguità e ritardi nell'accesso dell'innovazione ai pazienti.
- A fronte di tali risultati, l'innovazione farmaceutica pone nuove **sfide per la futura sostenibilità della spesa pubblica** in ambito sanitario, dove occorre favorire una ricomposizione tra spesa improduttiva e produttiva attraverso **nuovi modelli** che pongano il nostro paese di fronte alla priorità di identificare una formula tecnico-

---

<sup>1</sup> Rapporto Osmed – L'uso dei farmaci in Italia – (Gennaio-Settembre 2014)

organizzativa che permetta contemporaneamente di preservare l'universalità del diritto alla salute e la sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale attraverso degli interventi di breve e medio termine su tutti i livelli decisionali (nazionale/regionale/locale).

- Dalla letteratura emergono alcune proposte per la definizione di un sistema sostenibile a livello centrale e regionale:

- Prospettive per l'innovazione e la sostenibilità – Ruolo agenzie centrali

*Interventi a breve termine:*

- Adottare un tetto unico per la spesa farmaceutica (in modo da utilizzare la quota di non sfondamento della farmaceutica territoriale per la ospedaliera).
- Rivedere il Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN).
- Rinegoziazione dei biotecnologici a brevetto scaduto (rinegoziazione prezzo o meccanismi di Price per volume).
- Sostituzione dei tetti di prodotto e di classe con procedure di Prezzo/Volume (P/V) (con uno snellimento dell'attività negoziale ed una semplificazione delle procedure di payback in caso di superamento del tetto).
- Ridefinizione dei criteri di ripartizione del fondo destinato al SSN secondo criteri di HTA e priorità di salute e non esclusivamente basati sul PIL.

*Interventi a medio termine:*

- Durata del contratto: 3 anni in modo da rateizzare l'importo dei pagamenti da parte delle strutture pubbliche.
  - Registri AIFA di monitoraggio: per la gestione dei MeAs e consentire l'appropriatezza prescrittiva e il follow-up dei pazienti.
  - Modelli di accordo Prezzo/Volume: assicurare che all'aumento dei pazienti trattati, corrisponda una diminuzione dei costi in funzione dei volumi.
  - Parity price: definire il costo del trattamento indipendentemente dalla durata.
  - Break-even model: definire una spesa tendenziale che corrisponda nel tempo ai benefici di riduzione degli altri costi sanitari (passaggio da logica a silos a integrazione delle variabili assistenziali – farmaceutica, ricoveri ospedalieri, specialistica).
- Prospettive per l'innovazione e la sostenibilità – Ruolo agenzie regionali
    - Miglioramento delle fonti di dati epidemiologici e di esito per una corretta presa di decisione (dati epidemiologici e registri clinici o regionali).
    - Sfruttare gli strumenti di rendicontazione (File F) per reinvestire la quota derivante dalle note di credito dei MeA da destinare esclusivamente ai farmaci innovativi ad alto costo.
    - Incentivare l'istituzione di reti oncologiche (ex. Hub&Spoke) e di PDTA per una corretta del percorso del paziente in strutture specializzate ad alte prestazioni.
    - Rivedere l'appropriatezza di ulteriori ambiti di spesa diversi dal farmaco (ad esempio esami di laboratorio, esami strumentali ecc.).
    - Incentivare le politiche di deospedalizzazione e raccordo socio-sanitario per ottimizzare le risorse e trovare spazio per l'utilizzo dei farmaci innovativi nei Drg.

## PREMESSA

---

### **La razionalizzazione della spesa pubblica ed il governo della farmaceutica**

Nel corso dell'ultimo decennio l'instabilità del quadro macroeconomico ha prodotto profondi cambiamenti nel funzionamento della pubblica amministrazione italiana. L'urgenza di mettere in sicurezza i conti nazionali ha spinto i policy makers ad introdurre differenti strumenti di razionalizzazione della spesa pubblica: se da una parte sono stati attivati complessi e macchinosi processi di revisione della spesa, mirati al superamento del criterio storico di finanziamento, dall'altra sono stati definiti tetti di spesa quale leva per contenere l'aumento dei costi del sistema.

Alla luce dell'impatto sui bilanci dello Stato, il settore sanitario è stato il principale teatro di sperimentazione del processo di razionamento. Tra i diversi fattori di costo su cui si è concentrata l'azione di governo e revisione, forte attenzione è stata destinata al settore farmaceutico. In particolare l'Italia si è distinta a livello internazionale per lo sviluppo di una articolata impalcatura normativa per la regolamentazione dei processi di introduzione sul mercato dei farmaci innovativi e ad alto costo.

La complessità nella regolamentazione e gestione dell'innovazione nel settore farmaceutico pone l'Italia di fronte alla priorità di identificare una formula tecnico-organizzativa che permetta contemporaneamente di preservare l'universalità del diritto alla salute e la sostenibilità economica del SSN; di aumentare l'attrazione di investimenti in ricerca e sviluppo sul territorio nazionale e di ottenere la massima condivisione dei rischi con i produttori. In tale ottica, il presente documento ha l'obiettivo di fornire una overview del modello di governance dell'innovazione farmaceutica e di prospettare le linee tendenziali di sviluppo secondo due diverse prospettive di analisi:

- la **prospettiva di policy**, incentrata sull'identificazione delle principali linee di orientamento dell'agenda setting pubblica e sulla comprensione delle determinanti delle politiche di governo dell'innovazione farmaceutica;
- la **prospettiva organizzativa**, per indagare l'assetto organizzativo, le modalità di distribuzione, erogazione e rendicontazione delle terapie e i sistemi di controllo e valutazione dei costi.

## CONTESTO EPIDEMIOLOGICO IN ONCOLOGIA

Da un punto di vista epidemiologico è interessante osservare i dati dello studio EUROCARE 5<sup>2</sup> sulla sopravvivenza in Europa dal 1999 al 2007 per avere un quadro sulla evoluzione della patologia. EUROCARE 5 è uno degli studi di sopravvivenza del cancro in Europa più grande che da oltre 20 anni fornisce informazioni sistematiche di alta qualità sulla popolazione affetta da tumori e la loro sopravvivenza. Lo studio è una analisi retrospettiva osservazionale che analizza i dati da 107 registri con oltre 10 milioni di pazienti. I risultati dello studio mostrano come la sopravvivenza dai tumori sia aumentata negli ultimi anni e che l'Italia si posizioni tra i Paesi con la più alta aspettativa di vita alla nascita e con una percentuale di sopravvivenza relativa a 5 anni in linea con la media degli altri Paesi. Questo aspetto denota due importanti caratteristiche:

- da una parte il fenomeno connesso all'invecchiamento della popolazione nel nostro Paese e alla aspettativa di vita, al di sopra degli altri Paesi europei e le considerazioni di natura economica che ne conseguono considerando il carico diagnostico e assistenziale oncologico;
- dall'altro il dato sulla sopravvivenza relativa a 5 anni nel nostro Paese, in linea con la media degli altri Paesi che apre la strada ad una serie di considerazioni relative alla qualità del nostro sistema sanitario in termini di cura del paziente.

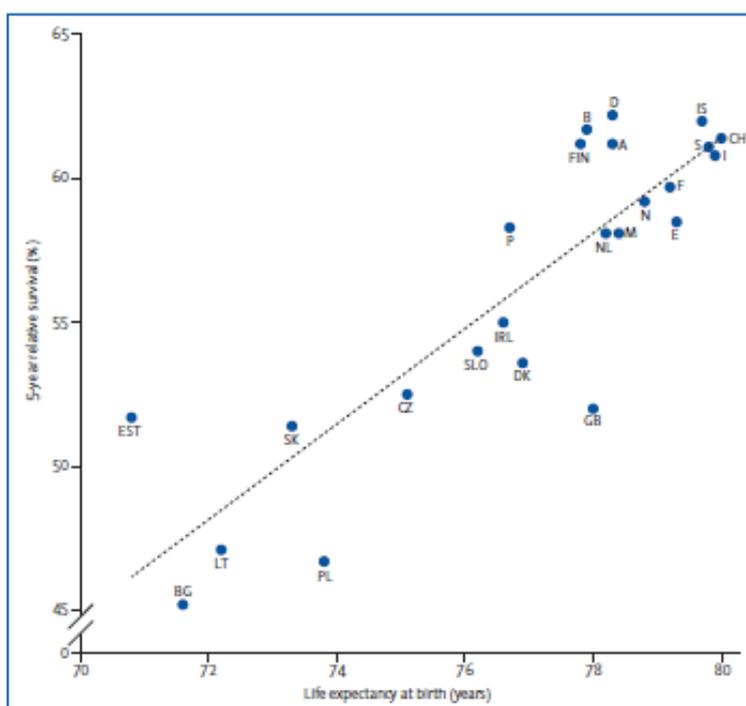


Figure: Life expectancy at birth in 2000<sup>2</sup> versus 5-year relative survival for colon cancer<sup>2</sup>  
Spearman's rank correlation coefficient 0.77 (p<0.0001). A=Austria, B=Belgium, BG=Bulgaria, CZ=Czech Republic, DK=Denmark, EST=Estonia, FN=Finland, F=France, D=Germany, IS=Iceland, IRL=Ireland, I=Italy, LT=Lithuania, M=Malta, NL=Netherlands, N=Norway, PL=Poland, P=Portugal, SK=Slovakia, SLO=Slovenia, E=Spain, S=Sweden, CH=Switzerland, GB=UK.

<sup>2</sup> R. De Angelis et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE 5-a population based study. The Lancet Vol.15 January 2014

In Italia l'AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) rappresenta il registro dati epidemiologici sul cancro più rappresentativo del nostro Paese (circa 40 registri tumori generali e il 50% della popolazione residente totale). Da "I numeri del cancro in Italia 2014" prodotto da AIRTUM e AIOM<sup>3</sup>, si stima che vi siano nel corso dell'anno circa 366.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), di cui oltre 196.000 (54%) fra gli uomini e oltre 169.000 (46%) fra le donne. *Il trend di **incidenza** ha visto una riduzione nel tempo fra gli uomini mentre risulta stabile tra le donne*; è da notare che il contemporaneo invecchiamento della popolazione aumenta consistentemente il numero di nuove diagnosi per anno. Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute, il tumore in assoluto più frequente e quello del colon retto (14%), seguito dal tumore della mammella (13%), della prostata (11% solo nel sesso maschile) e *del polmone (11%)*; il numero di decessi dovuti a tumori nel 2011 (Istat) è stato pari a 175.363 (98.700 fra gli uomini e 76.663 fra le donne); il dato di **mortalità** ha visto una riduzione in entrambi i sessi nel tempo, mentre la prevalenza stimata (nel 2006 2.250.000 persone che hanno avuto una precedente diagnosi di tumore) ad oggi è di circa 2.900.000 persone.

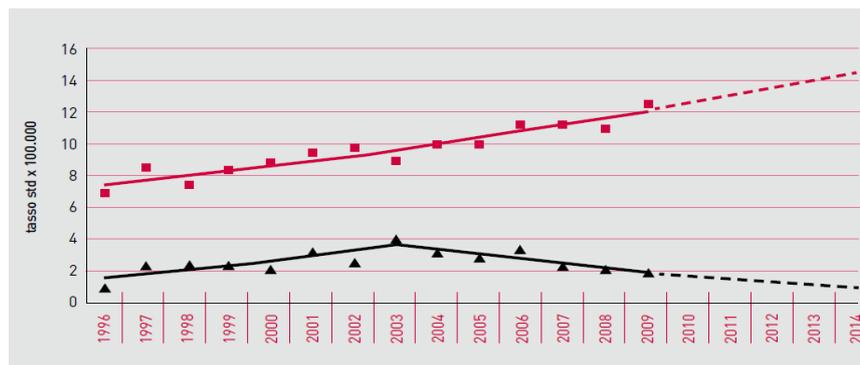
Da un punto di vista **regionale** inoltre il report riporta come ci siano ancora *differenze in termini di frequenza di tumori nel nostro Paese ma i livelli inferiori del meridione stanno gradualmente allineandosi a quelli del Centro-Nord. Anche le differenze di sopravvivenza, ancora presenti, si stanno colmando con maggior lentezza.*

## Focus melanoma

### Incidenza

Circa un uomo su 69 e una donna su 86 sono destinati a sviluppare un melanoma cutaneo nel corso della vita, e sono quasi 11.000 i nuovi casi attesi in Italia nel 2014 (con una lieve preponderanza nei maschi). L'incidenza del melanoma maligno è da anni in costante ascesa sia negli uomini (+3,6%/anno), che nelle donne (+3,7%/anno) [Figura sottostante – Cute (Melanomi)].

CUTE (MELANOMI)

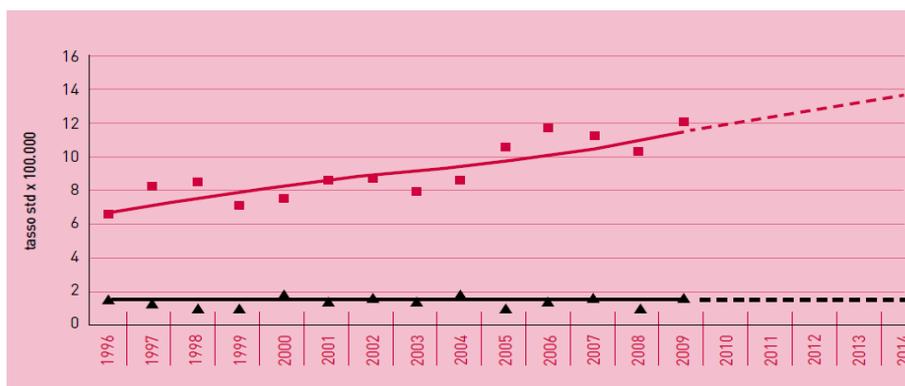


Cute (melanomi), maschi.

■ I-APC: 1996-2014: 3,6\* (2,9; 4,4)

▲ M-APC: 1996-2003: 9,0\* (2,6; 15,8) 2003-2014: -7,8\* (-13,6; -1,7)

<sup>3</sup> I numeri del cancro in Italia 2014 – AIRTUM, AIOM. 2014



Cute (melanomi), femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 3,7\* (2,3; 5)      ▲ M-APC: 1996-2014: 0,1 (-1,8; 2)

Gran parte di questo fenomeno (comune a tutti i Paesi sviluppati) è attribuibile alla sempre maggiore diffusione e potenza degli strumenti diagnostici, con diagnosi in stadio tendenzialmente più precoce, e all'effettivo aumento del ruolo eziopatogenetico da parte delle radiazioni UV, mentre la frazione di malattia attribuibile a fattori genetici sembra stabile nel tempo.

*Molto netto appare il **gradiente geografico dell'incidenza**, più alta al Nord, con un -18% nei maschi e -12% nelle donne del Centro Italia e -48% e -51% rispettivamente al Sud.*

### Mortalità

I più recenti dati Istat (2011) indicano in *1.807 i decessi per melanoma maligno* nel nostro Paese (1.054 fra gli uomini e 753 fra le donne). Negli ultimi decenni il trend di mortalità è risultato sostanzialmente stabile in entrambi i sessi. In relazione alla distribuzione dei fattori di rischio e della disponibilità di percorsi diagnostici *le aree del Sud-Isole presentano una mortalità inferiore al Nord* (-24% nei maschi; -13% nelle femmine); nelle Regioni del Centro-Italia si osserva una riduzione rispetto al Nord negli uomini (-24%) e un aumento (+33%) nelle donne.

### Sopravvivenza

Il melanoma maligno rappresenta una neoplasia a buona prognosi: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è aumentata nel corso degli ultimi due decenni di circa 14 punti percentuali nei maschi (dal 70% dei casi insorti nel 1990-92 all'84% nel 2005-2007) e di 6 punti nelle femmine (dall'83% all'89% nello stesso periodo). Ad 1 e 5 anni dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta rispettivamente all'87% e 96% nei maschi e al 91% e 96% nelle femmine. Un moderato gradiente Nord-Sud si osserva tra le diverse aree del Paese, con una diminuzione della sopravvivenza a 5 anni di 11 punti percentuali per i maschi (dall'84% del Nord-Ovest al 73% del Sud) e di 8 punti per le femmine (dal 90% del Nord-Ovest all'82% del Sud).

### Prevalenza

Circa 81.000 persone in Italia convivono con una pregressa diagnosi di melanoma cutaneo (circa 34.000 maschi e 47.000 femmine). Abbastanza uniforme appare la distribuzione dei pazienti a differente distanza dalla diagnosi: il 18% si trova entro i primi 2 anni, il 22% tra i 2 e 5 anni, il 26% tra i 5 e 10 anni e il 35% oltre i 10 anni. La

proporzione di pazienti oltre i 75 anni di età supera quelle delle fasce di età precedenti (+13% rispetto alla fascia 60-74, +81% rispetto alla fascia 45-59). Noto, per i motivi addotti circa i fattori predisponenti all'insorgenza e alla diagnosi, il gradiente tra Nord e Sud del Paese, con proporzioni di prevalenza di 192 x 100.000 al Nord-Ovest (M=169, F=213), 179 al Nord-Est (M=150, F=207), 157 al Centro (M=136, F=176) e 69 al Sud-Isole (M=60, F=77)17.

## Focus polmone

### Incidenza

Nel 2014 sono attese 40.000 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali circa il 30% incideranno nel sesso femminile. Esse rappresenteranno l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, più in particolare, il 15% di queste nei maschi ed il 6% nelle femmine.

Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2007-2010, sono state marginalmente più frequenti nelle regioni settentrionali (71,5 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (64,8 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (66,7/100.000 abitanti). Nelle donne, invece, il divario di incidenza fra le regioni settentrionali e quelle meridionali è molto più marcato con un tasso di 22,4 casi/100.000 abitanti al Nord, di 18,8/100.000 abitanti al Centro e di 13,3/100.000 abitanti al Sud. I casi diagnosticati nel periodo 2007-2010 con conferma cito-istologica costituiscono circa tre quarti della casistica: di questi il 38% è rappresentato da adenocarcinomi (33% tra gli uomini e 48% tra le donne), il 22% da carcinomi squamosi (26% tra gli uomini e 13% tra le donne), il 12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule, la quota restante da altre e non specificate morfologie.

Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione si registra una marcata diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione ad una altrettanto modesta riduzione dell'abitudine al fumo), pari a -5,2%/anno negli anni più recenti. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+2,7%/anno dal 1996 al 2014). (Figura sottostante – Tumore del polmone).

TUMORE DEL POLMONE



Tumore del polmone, maschi.

■ L-APC: 1996-1998: -4,5 (-9,2; 0,4) 1998-2007: -1,4\* (-2; -0,9) 2007-2014: -5,2\* (-10; -0,1)

▲ M-APC: 1996-2007: -1,5\* (-1,9; -1,1) 2007-2014: -7,2\* (-12,6; -1,4)



Tumore del polmone, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 2,7\* (2,1; 3,3)      ▲ M-APC: 1996-2014: 1,9\* (1,3; 2,5)

### Mortalità

Nel 2011 sono state osservate **33.706 morti per tumore** del polmone (ISTAT). Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 27% del totale delle morti) e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon-retto (11% del totale delle morti). I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali *non evidenziano* nei maschi, al pari dei dati di incidenza, *un marcato gradiente Nord-Sud* con un tasso per 100.000 abitanti di 61,3 al Nord, di 53,5 al Centro e di 55,7 al Sud, e un moderato gradiente nel sesso femminile, con un tasso per 100.000 abitanti rispettivamente, del 16,4, 13,3 e 10,1. *Anche per la mortalità l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi a partire dal 1996 (-7,2%/anno nel periodo più recente) e un costante incremento nelle femmine (+1,9%/anno nel periodo 1996-2014).*

### Sopravvivenza

La percentuale di sopravvissuti a 5 anni fra i malati di tumore del polmone è moderatamente aumentata tra i primi Anni '90 e la fine del primo decennio del 2000, passando dal 10 al 14% nei maschi e dal 12 al 18% nelle femmine. Insignificanti sono le differenze per sopravvivenza nelle varie aree del nostro Paese con percentuali del 13%, 14%, 14% e dell'11% fra i maschi e del 17%, 17%, 19% e 15% fra le donne rispettivamente nelle regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (dati standardizzati per età).

### Prevalenza

Il tumore del polmone permane ancora oggi una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole e pertanto poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. Complessivamente è stato stimato che nel 2006 vivevano in Italia **75.365 persone con tumore del polmone**, pari al 3,4% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Di esse 57.321 erano maschi (il 6% di tutti i malati di tumore) e 18.000 femmine (solo 1,5% di tutte le malate di tumore). Come conseguenza della prognosi di queste neoplasie il 42% dei pazienti si trova nei primi due anni dopo la diagnosi (63%

entro i 5 anni), mentre solo il 10% ha superato i 15 anni di storia clinica. In relazione soprattutto alle differenze di incidenza, si riscontrano inoltre differenze territoriali, con 250 casi ogni 100.000 abitanti tra i maschi e 83 tra le femmine nel Nord-Ovest d'Italia, 212 e 72 nel Nord-Est, 223 e 68 nel Centro e 156 e 34 nel Sud-Isole. I pazienti prevalenti con tumore del polmone sono solo marginalmente variati dal 1992 al 2006 passando dal 4% al 3% di tutti i pazienti viventi con neoplasia.

## BURDEN ECONOMICO DELLA PATOLOGIA

La riduzione dei tassi di mortalità registrata negli anni si è tradotta in un aumento dell'aspettativa di vita. I progressi in ambito oncologico e la disponibilità di nuovi farmaci più potenti e selettivi hanno contribuito significativamente a tale progresso con un incremento dell'aspettativa di vita maschile dei pazienti oncologici di 1,2 anni in Italia tra il 1992 e il 2011. A fronte di tali risultati, l'innovazione farmaceutica pone nuove sfide per la futura sostenibilità della spesa pubblica in ambito sanitario nei Paesi avanzati, dove occorre favorire una ricomposizione tra spesa improduttiva e produttiva attraverso nuovi modelli.

Per sottolineare il trend di spesa introdotto si ritiene utile fornire una foto della spesa per farmaci oncologici. Dal rapporto Osmed<sup>4</sup>, i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori rappresentano la prima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a quasi 3 miliardi di euro (48,7 euro pro capite) superando i farmaci per il sistema cardiovascolare (45 euro pro capite). Il posizionamento complessivo di questa categoria terapeutica è interamente giustificato dalla spesa derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (45,6 euro pro capite), mentre il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata è del tutto marginale (3,1 euro pro capite) (Tabella sottostante).

Spesa e consumi nei primi 9 mesi del 2014 per i farmaci erogati dalle strutture pubbliche: categorie terapeutiche per I livello ATC

I liv. ATC	Sottogruppi	Spesa SSN	Inc.	Δ%	DDD/1000	Inc.	Δ%
		pro capite	%	14/13	ab die	%	14/13
<b>L-Farmaci antineoplastici e immunomodulatori</b>		<b>45,6</b>		<b>9,7</b>	<b>9,2</b>		<b>3,1</b>
	Anticorpi monoclonali	9,1	19,9	9,2	0,7	7,1	1,8
	Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	7,8	17,1	6,4	0,9	10,1	6,9
	Inibitori della proteina chinasi	7,5	16,4	18,4	0,3	2,9	10,1
	Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva	4,1	9,0	21,3	0,6	6,6	4,9
	Interferoni	3,5	7,7	-5,6	1,0	10,4	-2,3
	Altre sostanze ad azione immunosoppressiva	2,1	4,6	28,2	0,1	1,0	18,1
	Altri antineoplastici	1,5	3,2	6,5	0,2	2,2	4,1
	Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	1,4	3,1	-1,2	2,0	22,0	-1,2
	Inibitori dell'interleuchina	1,0	2,3	26,0	0,1	1,2	22,9
	Fattori di stimolazione delle colonie	1,0	2,3	-6,7	0,1	1,1	1,0
	Altre citochine e immunomodulatori	1,0	2,2	11,0	0,1	1,3	11,0
	Analoghi dell'acido folico	1,0	2,2	4,9	0,1	1,0	9,1
	Analoghi della pirimidina	0,8	1,8	-17,5	0,4	3,8	-4,8
	Altri antagonisti ormonali e agenti correlati	0,7	1,6	>100	0,1	0,7	>100
	Inibitori della calcineurina	0,5	1,2	-12,4	0,3	3,3	3,2
	Antracicline e sostanze correlate	0,4	0,9	2,1	0,1	1,3	-7,3
	Taxani	0,4	0,9	2,1	0,2	1,8	-3,2
	Antiestrogeni	0,3	0,7	6,7	0,3	2,8	1,9
	Analoghi della mostarda azotata	0,3	0,6	33,0	0,1	0,7	22,1
	Altri alcaloidi delle piante e prodotti naturali	0,2	0,5	16,4	0,0	0,0	15,5

Effetto consumi, prezzi e "mix" sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto fra i primi 9 mesi del 2014 e 2013

<b>L-Farmaci antineoplastici e immunomodulatori</b>	<b>3,1</b>	<b>4,4</b>	<b>-0,6</b>	<b>3,0</b>	<b>-0,8</b>	<b>-2,8</b>	<b>-3,5</b>
Inibitori enzimatici	1,1	2,0	6,7	7,7	-1,4	0,6	-0,9
Inibitori della calcineurina	0,8	0,3	-0,3	-0,1	-0,4	0,1	-0,2
Analoghi dell'acido folico	0,5	0,1	6,3	5,2	0,0	1,1	1,1
Altri antineoplastici	0,1	0,2	6,7	4,4	-0,3	2,4	2,1

<sup>4</sup> Rapporto Osmed – L'uso dei farmaci in Italia – (Gennaio - settembre 2014)

Nello specifico dell'assistenza convenzionata, la spesa dei farmaci antineoplastici ha registrato una riduzione del -0,6% rispetto al 2013, risultante da un moderato aumento (+3,0%) dei consumi, da un leggero calo dei prezzi (-0,8%) e da un effetto mix negativo (-2,8%). La prima sottocategoria terapeutica a maggior incidenza sulla spesa convenzionata è rappresentata dagli inibitori enzimatici, per i quali nel 2014 è stato registrato un incremento della spesa rispetto all'anno precedente del +6,7%, essenzialmente dovuto ad una crescita del loro consumo (+7,7%).

Per quanto attiene all'analisi dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, i dati hanno evidenziato una *notevole crescita rispetto al 2013 della spesa (+9,7%) e un aumento dei consumi (+3,1%)*. Le categorie a maggior spesa sono rappresentate dagli anticorpi monoclonali (9,1 euro pro capite), dagli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) (7,8 euro pro capite) e dagli inibitori della proteina chinasi (7,5 euro pro capite); tutte queste categorie sono associate a spesa e consumi in crescita rispetto al 2013. Le categorie che nel 2014 hanno evidenziato i maggiori incrementi nella spesa rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente sono state quella degli altri antagonisti ormonali e agenti correlati (>100%), comprendenti il principio attivo di recente autorizzazione abiraterone, seguiti dagli analoghi della mostarda azotata (+33,0%), comprendenti la bendamustina, e dalla categoria della altre sostanze ad azione immunosoppressiva (+28,2%).

Ben 14 principi attivi di antineoplastici ed immunomodulatori compaiono tra i primi trenta a maggior incidenza sulla spesa dei medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto (i primi tre sono: adalimumab, etanercept, e interferone beta).

Sul versante dell'assistenza farmaceutica ospedaliera, 11 principi attivi di antineoplastici ed immunomodulatori compaiono tra i primi trenta a maggior incidenza sulla spesa dei medicinali consumati in ambito ospedaliero (i primi tre sono: trastuzumab, rituximab e bevacizumab).

**Primi 3 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale**

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
1	Trastuzumab	L	H	136.536.825	6,8%	6,8%
2	Rituximab	L	H	105.084.830	5,2%	12,0%
3	Bevacizumab	L	H	97.734.466	4,8%	16,8%

Si ritiene importante inoltre contestualizzare la voce di spesa con il trend su cui la ricerca farmaceutica globale si sta orientando (mercati terapeutici caratterizzati da elevati tassi di fallimento e da valori di mercato superiori per i composti innovativi). È facile notare che il numero di progetti di ricerca è in forte crescita in ambito oncologico, con un aumento dell'8% dell'incidenza percentuale della classe L sul totale dei progetti in corso. La classe L si distingue per il minor tasso di successo complessivo dei progetti di ricerca (1,80%), a cui corrisponde il più elevato valore medio di mercato annuo delle molecole commercializzate, più che doppio rispetto a quello dei composti in classe N, altra area di ricerca in espansione (Pammolli et al., 2011). Questo dato è di fondamentale importanza perché sottolinea un trend di investimenti in ricerca e sviluppo che avrà un impatto crescente sui dati di spesa farmaceutica presentati.

### Ricomposizione delle pipeline di ricerca e sviluppo su scala mondiale

Classe ATC1	Numero progetti	Valore medio di mercato US\$, ml	Probabilità di successo	% su totale progetti R&D		
				1990-99	2000-07	change*
L: Antineoplastici e agenti immunostimolanti	6,566	105.3	1.80%	21.77	29.77	+8.00
N: Sistema nervoso centrale	3,817	43.5	2.85%	14.46	15.55	+1.09
B: Sangue e organi emop.	822	72.9	3.81%	4.11	2.38	-1.73
J: Antimicrobici generali	4,737	82.4	3.92%	18.85	18.41	-0.44
M: Sistema muscolo-scheletrico	1,472	22.6	4.19%	6.49	5.10	-1.39
A: App. gastrointestinale e metabolismo	2,046	14.8	4.46%	7.26	8.82	+1.56
R: Sistema respiratorio	1,165	13.3	4.81%	5.07	4.10	-0.97
C: Sistema cardiovascolare	2,139	45.6	4.86%	10.72	6.15	-4.57
D: Prodotti dermatologici	859	4.4	6.64%	3.63	3.13	-0.50
G: Sistema genito-urinario	865	21.0	11.75%	3.95	2.86	-1.09
Altro (H+P+S)**	945	11.2	19.79%	3.70	3.73	+0.04

Fonte: Pammolli et al. (2011).

### Il costo della patologia in termini di risorse sanitarie

Sul piano dei costi si ritiene utile riportare a titolo di esempio i dati dello studio MELODY (MELanoma treatment patterns and Outcomes among patients with unresectable stage III or stage IV Disease: a retrospective longitudinal survey), studio osservazionale, multinazionale, retrospettivo in pazienti con melanoma avanzato che aveva lo scopo di quantificare l'impatto di strategie di trattamento già esistenti per ottenere informazioni sugli schemi di trattamento e sugli esiti clinici. Attraverso la cartella clinica del paziente sono state raccolte informazioni su modalità di trattamento, esiti e consumo di risorse in termini di ospedalizzazioni, visite ambulatoriali, accessi in pronto soccorso, cure in hospice, interventi chirurgici, radioterapia e gestione degli eventi avversi. I dati dello studio evidenziano che *il costo medio annuo di un paziente con melanoma in stadio avanzato in Italia è pari a circa € 3.456 per anno/paziente con un follow-up medio pari a 17,5 mesi di cui quasi la metà relativa a ricoveri ospedalieri*. Lo studio ad ogni modo fotografa un approccio ormai superato del trattamento del melanoma, in quanto l'ingresso sul mercato di terapie innovative come i farmaci immuno-oncologici e le target therapies (ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib) ha cambiato radicalmente le prospettive di sopravvivenza dei pazienti, ma innalzato il costo di gestione dei pazienti per quanto riguarda la spesa per farmaci che vede un forte incremento come dai dati riportati sotto in tabella.

<b>Prodotto</b>	<b>Yervoy</b>			<b>Tafinlar</b>			<b>Zelboraf</b>		
<b>Nome molecola</b>	ipilimumab			dabrafenib			vemurafenib		
<b>Dose - Formulazione</b>	3 mg/kg una volta ogni 3 settimane per un totale di 4 dosi. - IV			150mg BID - Orale			960mg BID - Orale		
<b>Durata media trattamento (Mesi)</b>	2,8			5,1			5,32		
<b>Prezzo</b>	Per Pack*	Per month	Per Treatment	Per Pack***	Per month	Per Treatment	Per Pack**	Per month	Per Treatment
Ex Manu	€ 3.836	€16.109	€ 64.438	€1.245	€ 7.472	€38.110	€ 2.076	€ 9.020	€ 47.985

\*per 50 mg (10 ml fiala)

\*\*Per 50 mg 28 compresse

\*\*\*per 56 tablets (240 mg)

Assunzioni: No spreco farmaco. Peso paziente 70 kg. 1 mese = 28 giorni. Prezzi arrotondati. Eventuali sconti non trasparenti non applicati

Fonte: EMA and Codifa, Febbraio 2014.

### Sistema di governance sui farmaci innovativi ad alto costo

L'Italia ha sviluppato nel corso degli anni una articolata impalcatura normativa per la regolamentazione dei processi di introduzione sul mercato dei farmaci innovativi e ad alto costo. A partire dalla L. 222/2007, contenente una prima declinazione normativa del concetto di innovatività<sup>5</sup> dei farmaci e dalla successiva definizione dell'Algoritmo dell'innovatività ideato da AIFA per la concessione dell'autorizzazione di immissione al commercio (AIC), sono stati progressivamente introdotti nuovi strumenti di governo del farmaco. Tra di essi, oltre all'introduzione dei budget per famiglie di farmaci, hanno assunto un ruolo di grande importanza:

- i Managed Entry Agreements (MEAs), ossia "accordi di accesso condizionato al mercato per farmaci innovativi e/o ad alto costo"<sup>6</sup> volti a garantire la disponibilità ai pazienti di nuovi trattamenti, attraverso la condivisione del rischio finanziario tra ente pubblico e azienda produttrice (Risk Sharing, Cost Sharing, Payment by Results...);
- i Registri dei farmaci, introdotti da AIFA nel 2005 ed integrati ufficialmente nel 2012 con il NSIS, quali strumenti di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva e di verifica degli stessi MEAs;

Strumenti che nel tempo sono andati ad aggiungersi agli strumenti precedentemente definiti su i tetti di spesa della spesa farmaceutica ospedaliera e territoriale pari al 3,5% e 11,35% rispettivamente del finanziamento al sistema sanitario (istituite con il D.L. 159/2007 e successive modifiche).

### Sistema di governance sui farmaci in Europa

Nell'ambito dei Paesi aderenti alla Comunità Europea si possono evidenziare diverse politiche di intervento nel settore farmaceutico e differenti modalità di regolazione dei prezzi dei medicinali. Comuni sono tuttavia gli obiettivi perseguiti con tali politiche:

- garantire la sicurezza, la qualità ed efficacia del prodotto;
- controllare la spesa farmaceutica pubblica;
- promuovere ed incentivare l'industria farmaceutica nazionale.

Quanto ai criteri utilizzati per la rimborsabilità di un farmaco, sempre più le autorità regolatorie fanno riferimento a valutazioni comparative, con elementi di natura economica: una delle principali difficoltà infatti è quella di conciliare ristrettezze nei budget sanitari con la disponibilità di nuove terapie. A partire dal 1990 sono stati pubblicati diversi studi di valutazione economica in campo oncologico, segno di un crescente interesse in tali strumenti di analisi. Il Regno Unito in questo senso è leader nella produzione di valutazioni di report di HTA grazie all'azione del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), seguita da Paesi Bassi e Svezia. È interessante fare un confronto sull'accesso ai farmaci oncologici nel Regno Unito, che similmente all'Italia che applica contratti con accordi denominati MEA (Managed Entry Agreements), applica il così detti PAS (Patient Access Schemes). Esiste un unico PAS basato sulle performance che vincola il rimborso alla risposta del paziente al trattamento e cinque PAS di tipo finanziario ("simple discount", "free stock", "dose cap",

---

<sup>5</sup> Fonte AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/criteri-di-valutazione>

<sup>6</sup> Fonte AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/managed-entry-agreements-l%E2%80%99aifa-ospita-un-confronto-europeo-su-scenario-e-sviluppi-futuri>

“rebate” e “single fixed price”). Mentre l'Italia ha visto nel tempo un numero crescente di negoziazioni con MEA basati sulle performance (Risk Sharing e Payment by Results), l'Inghilterra si è mossa nella posizione contraria incrementando il numero di PAS basati su criteri finanziari. La scelta di questa direzione è stata dettata soprattutto dal minor carico amministrativo di questi ultimi privilegiandoli alle informazioni cliniche potenzialmente derivanti dai secondi.

La Germania invece ha un diverso sistema di accesso ai farmaci oncologici ad alto costo. Il sistema tedesco infatti rimborsa il prezzo richiesto dai produttori per il primo anno di mercato, durante il quale il G-BA valuta il beneficio clinico rispetto ai comparatori più rilevanti secondo 4 criteri principali (Mortalità, Morbidità, Qualità della vita e Eventi avversi). Per questa valutazione si avvale del IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Healthcare) l'ente di Health Technology Assessment tedesca, nata nel 2004 con l'obiettivo di produrre valutazioni indipendenti sull'adozione di tutte le tecnologie sanitarie (farmaci, procedure chirurgiche, test diagnostici).

In Francia il Comitato di Trasparenza (CT o Commission de la Transparence) è uno dei comitati scientifici dell'agenzia HTA Francese HAS (Haute Autorité de Santé). Ruolo del CT è fornire una valutazione scientifica sull'uso appropriato dei farmaci e quello di valutare il beneficio clinico (SMR) e il potenziale beneficio clinico incrementale dei nuovi farmaci (ASMR). Il prezzo del farmaco è stabilito dal Comitato Economico sui Prodotti Sanitari (Comité Economique des Produits de Santé, o CEPS) a seguito di negoziazione con l'azienda farmaceutica sulla base della ASMR, mentre il tasso di rimborso è fissato da una decisione della Agenzia Assicurativa Nazionale Sanitaria (UNICAM) sulla base del SMR. La decisione finale sull'inserimento nella lista dei medicinali rimborsati spetta al Ministero della Salute e questa registrazione vale per 5 anni momento nel quale si ha una nuova valutazione.

Nel 2011 con l'obiettivo di semplificare il sistema, l'HAS ha sviluppato un nuovo indicatore chiamato Relative Therapeutic Index (ITR) che è un indice a 5 livelli che guidano il prezzo e il rimborso dei farmaci basandosi su una analisi comparativa dei dati e dipende dalla efficacia relativa, endpoint degli studi, metodologia degli studi, dati di safety, il sistema però non è ancora stato implementato.

### **Politiche regionali sui farmaci innovativi ad alto costo<sup>7</sup>**

All'interno della cornice federalista italiana, agli strumenti nazionali si sono nel tempo sommate le diverse configurazioni regionali: dall'abolizione dei proutuari terapeutici regionali (come nel caso di Lombardia, Piemonte, FVG e Marche), all'individuazione di centri autorizzati alla prescrizione di medicinali autorizzati da AIFA, ai criteri di valorizzazione del costo del farmaco per la mobilità, il paniere di soluzioni normative ed organizzative adottate dalle Regioni risulta fortemente differenziato.

Con riferimento ad aspetti generali di governo dell'assistenza farmaceutica si è osservata una graduale ripresa dei sistemi di compartecipazione alla spesa in forma di quota fissa per ricetta o per confezione prescritta. Le politiche regionali che maggiormente influenzano l'accesso ai farmaci innovativi e ad alto costo possono essere riassunte da:

1. dalle procedure e modalità di inserimento del farmaco negli eventuali proutuari regionali e/o locali eventualmente definiti su indirizzo regionale<sup>8</sup>;

<sup>7</sup> Fonte Cergas Bocconi: Analisi delle politiche regionali su accesso farmaci innovativi – Settembre 2008

<sup>8</sup> Secondo l'accordo approvato il 18 novembre 2010 in Conferenza Stato-Regioni e recante disposizioni per far sì che i farmaci innovativi autorizzati dall'AIFA siano immediatamente disponibili per i cittadini

2. dalle politiche tariffarie nel caso di farmaci utilizzati in ambito ospedaliero o ambulatoriale (l'introduzione di tecnologie innovative dovrebbe infatti richiedere un sistematico aggiornamento delle tariffe o una previsione di rimborsi extra-tariffa che spesso vengono aggiornati di rado);
3. dalle iniziative di finanziamento di farmaci innovativi e ad alto costo, alternative o integrative rispetto alle tariffe (forme di finanziamento retrospettivo o budget a preventivi specifici per farmaci - come ad esempio il tetto ex ante su File F adottato con DGR 37776/2007 in Lombardia o il budget ad hoc destinato da Veneto e Campania tramite i DGR 4051/2007 e 1034/2006 – e controllo su sistemi di rendicontazione come ad esempio il File F<sup>9</sup>);
4. dalle modalità di gestione degli acquisti (centralizzazione regionale e interaziendale).

L'analisi comparata tra le diverse politiche regionali che influenzano l'accesso ai farmaci innovativi mostra alcune interessanti evidenze. La prima evidenza è la forte variabilità interregionale. Tale variabilità riguarda generalmente le politiche di governo dell'assistenza farmaceutica e in particolare le politiche di accesso ai farmaci innovativi e ad alto costo.

Un primo importante aspetto di differenziazione è rappresentato dalla diversa gestione dei prontuari per i farmaci acquistati dalle aziende sanitarie e generalmente (anche se non esclusivamente) utilizzati in ambito ospedaliero. Analizzando nello specifico le Regioni che hanno adottato prontuari regionali si riscontrano differenze nella composizione della commissione terapeutica regionale (ed in particolare, nella maggiore/minore rappresentanza della componente clinica) e nei criteri di valutazione dei farmaci.

L'inserimento in prontuario comunque non garantisce poi che esistano risorse per il finanziamento dei farmaci innovativi e ad alto costo. Nel caso di farmaci non utilizzati nell'ambito di setting assistenziali finanziati a tariffa (Drg), è importante che vengano previsti meccanismi alternativi di finanziamento. Anche su tale aspetto di policy esistono rilevanti differenze interregionali, come ad esempio i sistemi di finanziamento extra-tariffa dei farmaci innovativi per tramite del File F. L'uso del File F è però molto variabile da regione a regione: in alcune è usato come strumento di sola compensazione della mobilità interaziendale, in altre come strumento di monitoraggio, in altre ancora viene definito per le aziende sanitarie un tetto specifico ex ante, con conseguenti maggiori vincoli sui processi di spesa. Il budget per i farmaci in File F è comunque sempre complessivo e non per categorie di farmaci.

Peraltro è da segnalare come i budget assegnati al File F vengono definiti spesso su base storica incrementale annuale (e non prospettica pluriennale). In generale tale approccio rende difficile la gestione del budget, laddove esistono importanti

---

indipendentemente dal loro inserimento nei prontuari regionali, i farmaci innovativi identificati da una Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, secondo i criteri predefiniti dalla medesima Commissione, e inseriti in un elenco aggiornato periodicamente dall'AIFA, devono essere disponibili per i cittadini e le regioni devono regolarizzare l'inserimento in prontuario entro 60 giorni.

<sup>9</sup> Il file "F" è il supporto informatico, gestito da Commissioni/Direzioni regionali, sul quale deve essere registrato l'utilizzo di farmaci ad alto costo. Il perimetro dei farmaci da includere nel file cambia da Regione a Regione.

innovazioni, anche se è giustificabile qualora sia particolarmente complessa l'attività di previsione di spesa.

La variabilità interregionale è evidente anche sulle modalità di gestione degli acquisti, con processi più o meno spinti di accentramento.

Un secondo aspetto di interesse sono divergenze tra criteri di valutazione formali e criteri sostanziali: se molte commissioni regionali fanno riferimento al criterio del costo/beneficio, di fatto il confronto avviene molto spesso sulla base dei soli costi di acquisizione dei farmaci. Ne consegue che l'eventuale impatto del farmaco su altre prestazioni sanitarie venga di fatto trascurato, mentre si guarda nello specifico al semplice costo del ciclo di terapia.

### *Innovazione e sostenibilità economica – Prospettive*

Definire l'innovazione rappresenta una necessità sempre più contingente in ragione del continuo incremento della spesa farmaceutica in un contesto di risorse limitate.

A livello nazionale due Società scientifiche hanno contribuito al dibattito sull'innovazione tramite la stesura di Position Papers che suggerivano criteri per la definizione di innovazione quali la scelta di un comparatore attivo che rappresenti la miglior terapia disponibile, la documentata efficacia incrementale di un nuovo farmaco in riferimento al comparatore e la scelta di endpoints forti e clinicamente rilevanti nel disegno del trial registrativo<sup>10</sup>. In AIFA, invece, è in via di sviluppo un complesso algoritmo, la cui validazione non è ancora stata ultimata<sup>11</sup>.

Ad oggi non vi è una definizione oggettiva e trasparente anche in ragione delle difficoltà di identificare una definizione univoca fra patologie molto differenti. Si rende necessario dunque, di fronte ai trend di crescita del fabbisogno di farmaci ad alto costo in oncologia, individuare da un lato criteri per identificare farmaci innovativi e dall'altro di sviluppare nuovi strumenti e nuovi modelli che possano garantire un accesso sistematico all'innovazione garantendo la sostenibilità finanziaria del sistema.

Secondo la pubblicazione di Pamolli et al., per favorire l'accesso dei farmaci oncologici ad alto potere terapeutico, si potrebbero adottare due soluzioni.

Da un lato, la possibilità di accantonare in uno specifico fondo destinato esclusivamente ai farmaci innovativi ad alto costo una quota proporzionale all'effettivo recupero delle note di credito nel File F (es. campo 15 in Regione Lombardia). In tal modo, le Regioni che ottemperano agli obblighi di compilazione delle schede con maggiore regolarità potrebbero beneficiare direttamente di schemi premiali che consentano l'adozione di nuovi trattamenti terapeutici. Tale meccanismo regolatorio permetterebbe infatti, a fronte di risultati insoddisfacenti, di favorire un più rapido arrivo di nuovi composti. Inoltre tale schema risulterebbe compatibile, garantendo alle ASL/AO e alle Regioni che compilano regolarmente le schede margini di spesa ulteriori

---

<sup>10</sup> AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 luglio 2013).

Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34(2):259-62.

<sup>11</sup> Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Algoritmi per la valutazione dell'innovazione terapeutica.

Disponibile al sito web: <http://www.agenziafarmaco.com/it/content/criteri-di-valutazione> (ultimo accesso 13 aprile 2015).

per la rapida adozione di nuovi trattamenti e permetterebbe di sostenere la spesa associata all'arrivo di nuovi composti.

Un secondo meccanismo di alimentazione del fondo per i farmaci innovativi a elevato costo, da affiancarsi a quello descritto al punto precedente, dovrebbe garantire una prima attuazione di meccanismi di value-based pricing. Il fondo per i farmaci innovativi dovrebbe essere dedicato ai composti innovativi in aree in cui si ritiene persista un forte fabbisogno di nuovi e più efficaci trattamenti che dovranno essere comparati tramite indicatori di costo efficacia ad altri approcci terapeutici non inclusi nel fondo. Laddove il margine d'innovatività e costo-efficacia dei nuovi composti dovesse risultare superiore ad una certa soglia bisognerebbe favorire la ricomposizione della spesa farmaceutica a favore di questi farmaci. In tal senso alcune Regioni stanno tentando di rafforzare le funzioni di health technology assessment, utilizzando i dati del file "F" per derivare linee guida per i medici ospedalieri. In questa ottica se le valutazioni comparative potrebbero essere di supporto a schemi di risk-sharing e di payment by result è necessario un coordinamento molto più stretto tra livelli istituzionali e le banche dati. Anzi, è necessario che la mole di dati provenienti dalla più ampia casistica nazionale sia messa a disposizione di un unico soggetto valutatore, contraddistinto dalle più elevate qualificazioni scientifiche e mediche, e in grado di derivare dai dati evidenze super partes e radicate nel consenso specialistico internazionale.

Nel complesso il sistema di governance della farmaceutica "H" necessiterebbe di una riorganizzazione in una prospettiva sistemica a livello centrale e regionale:

- Tra le scelte nazionali, ad esempio, la diffusione degli equivalenti economici tra gli off-patent e decisioni centralizzate sull'esclusione dalle terapie di farmaci ad alto costo di cui non ci sia sufficiente evidenza dei ritorni terapeutici sulla base della costo-efficacia e delle valutazioni di HTA (come già avviene, per esempio, in Inghilterra).
- Tra le scelte da compiersi a livello regionale: politiche di deospedalizzazione e raccordo socio-sanitario per ottimizzare le risorse e trovare spazio per l'utilizzo dei farmaci innovativi nei Drg; l'aumento automatico della leva fiscale regionale per il ripiano integrale, anno per anno, dei disavanzi del Ssr, come fattore di piena responsabilizzazione di politici e amministratori, la revisione di PDTA e la formazione di rete oncologiche.

Il recente articolo "Il valore del farmaco, innovazione e criteri di valutazione" di S. Adami et al. pubblicato su GRHTA (Global & Regional Health Technology Assessment – 2015), fornisce ulteriori spunti interessanti su questa prospettiva. Secondo gli autori la sostenibilità del sistema passa attraverso la riorganizzazione strutturale e la corretta allocazione di risorse.

Allo stato attuale, il fondo destinato al Servizio Sanitario Nazionale è definito in funzione del Prodotto Interno Lordo (PIL) e, in molti casi, la valutazione delle nuove opzioni terapeutiche è svincolata dalla valutazione degli esiti nella real life. Ciò rende pressoché impossibile stabilire in quale misura l'investimento in una nuova tecnologia possa portare a un risparmio in termini di costi diretti (ed eventualmente in termini di altre voci di costo non sanitarie quali i costi sociali). Gli autori suggeriscono quindi di riconsiderare criticamente se la logica attuale di una definizione a monte di un budget di spesa vincolato al PIL, anche a fronte della disponibilità di nuove tecnologie realmente innovative, non porti a decisioni inefficienti sul piano economico. Da un lato infatti, qualunque sia il criterio, la definizione di un budget per il SSN è necessaria

perché in assenza di un budget non è possibile stabilire le conseguenti priorità nell'utilizzo delle risorse. Dall'altro, nella definizione del budget, mancano tuttora criteri applicabili che siano alternativi al PIL (ad esempio criteri di HTA). In un caso e nell'altro, servirà comunque orientarsi verso una governance complessiva che comprenda farmaci, dispositivi, ricoveri, personale ecc, passando da una logica a silos ad una logica di gestione integrata. In quest'ottica, sembrerebbe necessario un ripensamento degli attuali ruoli e responsabilità operative di AIFA, AGENAS e delle strutture specifiche del Ministero della Salute, ovvero di tutte le strutture coinvolte nella gestione delle tecnologie sanitarie nel loro complesso. L'impatto dell'innovazione dovrebbe essere valutato anche considerando i suoi effetti (risparmi) sul costo e sul valore complessivo dell'intero percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA). Per questo una corretta definizione di innovazione è essenziale per definire le priorità nell'allocatione delle risorse. La ripartizione delle risorse in ambito sanitario richiede una motivazione delle priorità, l'individuazione di criteri di scelta espliciti, trasparenti e misurabili, un'analisi delle sottostanti implicazioni economiche ed, eventualmente, la definizione di un rapporto massimo tra costo ed efficacia incrementali (cosiddetto threshold).

Da qui la necessità di liberare risorse con approcci alternativi/integrativi rispetto al controllo della spesa per il farmaco: snellire i processi amministrativi e la burocrazia, incentivare l'istituzione di modelli Hub&Spoke per una gestione del paziente in strutture specializzate ad alte prestazioni, rivedere l'appropriatezza di ulteriori ambiti di spesa diversi dal farmaco (ad esempio esami di laboratorio, esami strumentali ecc.) e valutare il rapporto costo-efficacia dei farmaci.

Inoltre la valutazione del beneficio clinico nel caso di patologie oncologiche ove il medical need richiede, forse più che in altre aree della medicina, un accesso accelerato in condizioni rigorosamente controllate sotto il profilo della sicurezza, richiederebbe una fonte di dati epidemiologici e di esito affidabile.

I dati epidemiologici, che descrivono un quadro locale aggiornato di ogni patologia considerata, sono fondamentali, tenendo conto che le evidenze a carico di una determinata strategia terapeutica possono svilupparsi nel tempo, ma in particolare è il ruolo dei registri che costituiscono, potenzialmente, una fonte di dati preziosa pur con le dovute limitazioni:

- i registri AIFA sono per lo più dedicati al controllo dell'accesso e della spesa. Spesso comportano notevoli oneri burocratici per gli specialisti e sono penalizzati da una leggibilità ritardata dei risultati;
- i registri clinici o regionali mirano alla raccolta di informazioni preziose per la valutazione degli esiti. Il problema principale è l'onere del data-entry, la frequenza di aggiornamento dei sistemi e la forte eterogeneità a livello regionale sullo stato di implementazione.

Una ulteriore proposta per ristabilire l'equilibrio economico del settore farmaceutico (N. Martini 2015<sup>12</sup>) passa attraverso due fasi temporalmente distinte:

---

<sup>12</sup> N. Martini, Il settore farmaceutico rischia il default. Proposte per ristabilire l'equilibrio economico e per definire una nuova governance strutturale, GRHTA 2015; 2 (1) 53-58

- una fase “congiunturale” di breve termine, da avviare nel 2015-2016, per portare in riassetto la spesa farmaceutica evitando l’overspending previsto (oltre 3,8 miliardi di euro) e le procedure di payback a carico di regioni ed aziende;
- una fase “strutturale” di medio/lungo termine che ridefinisca la struttura di governance in modo da assicurare innovazione e sostenibilità economica nel rispetto dell’equilibrio di bilancio stabilito nel Patto di stabilità.

Le misure della fase congiunturale dovrebbero essere applicate rapidamente e l’obiettivo sarebbe quello di ristabilire l’equilibrio della spesa farmaceutica. Le misure proposte dall’autore possono essere così individuate:

- adottare un tetto unico per la spesa farmaceutica (in modo da utilizzare la quota di non sfondamento della farmaceutica territoriale per la ospedaliera);
- rivedere il Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN):
  - delisting per farmaci inferiore ad un determinato prezzo (preservando i farmaci per patologie croniche e salvaguardando i bassi redditi);
  - revisione delle categorie terapeutiche omogenee prevedendo un prezzo di riferimento ai fini della rimborsabilità (secondo criteri di costo/beneficio/efficacia);
- rinegoziazione dei biotecnologici a brevetto scaduto (rinegoziazione prezzo o meccanismi di Price per volume);
- sostituzione dei tetti di prodotto e di classe con procedure di Prezzo/Volume (P/V) (con uno snellimento dell’attività negoziale ed una semplificazione delle procedure di payback in caso di superamento del tetto).

Le misure della fase strutturale invece si rendono necessarie per superare i limiti dell’attuale sistema di governance (tetti di spesa, company budget, ripiano tramite payback per overspending) appropriato per governare la farmaceutica territoriale (bassi costi, alta prevalenza) ma non in grado di governare in maniera appropriata l’accesso di farmaci ad alto costo e bassa prevalenza. Alcuni dei criteri individuati dall’autore sono:

- durata del contratto: 3 anni in modo da rateizzare l’importo dei pagamenti da parte delle strutture pubbliche;
- Registri AIFA di monitoraggio: per la gestione dei MeAs e consentire l’appropriatezza prescrittiva e il follow-up dei pazienti;
- P/V: assicurare che all’aumento dei pazienti trattati, corrisponda una diminuzione dei costi in funzione dei volumi;
- parity price: definire il costo del trattamento indipendentemente dalla durata;
- break-even model: definire una spesa tendenziale che corrisponda nel tempo ai benefici di riduzione degli altri costi sanitari (passaggio da logica a silos a integrazione delle variabili assistenziali – farmaceutica, ricoveri ospedalieri, specialistica).

## CONCLUSIONI

---

### Gli effetti delle politiche di razionalizzazione

Dall'analisi dell'impatto prodotto dalle politiche di governo della spesa farmaceutica emergono risultati contrastanti. In termini di gestione economica, le diverse leve di governo hanno contribuito positivamente a ridurre l'incidenza della spesa territoriale<sup>13</sup> (da 12,9 miliardi di € nel 2009 a 11,8 miliardi nel 2013). Sul fronte della farmaceutica ospedaliera invece, nonostante l'innalzamento nel 2013 del tetto di spesa (dal 2,4% al 3,5% del finanziamento), quasi tutte le Regioni hanno accumulato disavanzo, per un totale di oltre 765 milioni di €<sup>14</sup>. Su quest'ultimo dato incide proprio il modello gestionale dei farmaci innovativi e ad alto costo, tra i quali quelli oncologici hanno un peso determinante:

- dei 30 principi attivi a maggiore impatto sulla spesa ospedaliera, ben 11 sono farmaci antineoplastici ed immunomodulatori;
- il 92% (3.3 miliardi di €) della spesa per farmaci oncologici è gestita dalle strutture pubbliche, assorbendo circa il 40% della loro spesa farmaceutica complessiva<sup>15</sup>;
- l'1,2% di farmaci oncologici è distribuita in regime di convenzione, percentuale tra le più basse nel contesto europeo.

Spostando il focus sulla dimensione sanitaria, emergono ulteriori punti di attenzione rispetto agli effetti dell'attuale impianto di governance dell'innovazione farmaceutica in Italia. Complice anche il costo estremamente elevato delle nuove terapie, che pone rilevanti questioni di sostenibilità dell'intero sistema sanitario pubblico, l'attuale modello mette a rischio l'equità nel diritto di accesso alle cure, sia in termini di confronto transfrontaliero che intra-regionale. Così come rilevato nei rapporti dell'Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, "analizzando i dati ufficiali EMA ed AIFA in relazione alle tempistiche degli iter regolativi dei farmaci, il tempo medio che intercorre tra l'approvazione europea e la delibera in Italia è oggi di circa 12 mesi, con punte anche di 15 mesi"<sup>16</sup>. Allo stesso modo, focalizzandosi sull'adozione a livello regionale dei nuovi farmaci antitumorali ad alto costo, si rilevano forti disparità nella ricezione delle indicazioni registrate da AIFA. Differenze di tempistiche che continuano a permanere nonostante l'attivismo legislativo registratosi negli ultimi anni; con l'Accordo Stato-Regioni del 18 Novembre 2010, rafforzato poi dalle disposizioni del Decreto Balduzzi<sup>17</sup> del 2012, era stato infatti introdotto per le Regioni l'obbligo di garantire agli assistiti l'immediata disponibilità dei farmaci, inclusi nelle liste AIFA con il requisito dell'innovatività terapeutica di particolare importanza, indipendentemente dall'inserimento nei prontuari regionali; ad integrazione, con il decreto del Fare<sup>18</sup> del 2013, il Governo Letta aveva previsto l'obbligo per l'AIFA di valutare, entro 100 giorni, le domande presentate dalle aziende farmaceutiche per la classificazione e rimborsabilità dei farmaci innovativi approvati dall'EMA.

---

<sup>13</sup> Rapporto Osmed, Tabella 5.1.2 "Spesa farmaceutica territoriale". Il dato è dato dalla somma tra la spesa convenzionata netta e la spesa per DD e DPC dei farmaci di Classe A

<sup>14</sup> Rapporto Osmed, "Governo della spesa farmaceutica", pp.84

<sup>15</sup> Rapporto Osmed, Tab. 6.1 "Composizione della Spesa farmaceutica complessiva per I livello ATC e classe di rimborsabilità"

<sup>16</sup> "Subito disponibili i farmaci salvavita", documento AIOM – SIE – FAVO, Gennaio 2014

<sup>17</sup> D. L. 158/2012, n.158, capo III (Disposizioni in materia di farmaci), comma 2 e 3

<sup>18</sup> D. L. 69/2013, articolo 44, comma 5

In sintesi, l'attuale modello regolatorio ha restituito risultati positivi nel contenimento della spesa farmaceutica territoriale, che per tipologia di trattamento presenta una "più bassa complessità". Appare invece necessaria una maggiore riflessione sull'efficacia del sistema di governance nel razionamento della componente ospedaliera, su cui è accentrata la spesa per i farmaci innovativi e ad alto costo. Sullo sfioramento della spesa farmaceutica ospedaliera, sinora il ripiano è in parte stato posto a carico delle Regioni, lasciate libere di reperire le risorse necessarie in altri capitoli del loro bilancio, oppure di intervenire sul copayment, oppure di mettere in atto misure di miglioramento della capacità di controllo della spesa in senso lato e delle aziende.

In quest'ottica risulta necessario rivedere gli attuali modelli di governance a livello centrale e regionale, cercando nuovi modelli che permettano una corretta allocazione delle risorse disponibili per garantire la sostenibilità finanziaria dei farmaci innovativi ad alto costo non solo per tutelare l'equità di accesso alle cure sul territorio nazionale ma anche per aumentare l'attrattività in Italia degli investimenti in ricerca e sviluppo, su cui disomogeneità regionale e lentezza burocratica possono influire negativamente (Jommi & Paruzzolo, 2007).

## Where the puck is gonna be...

*"Non è importante correre verso il punto  
dove si trova il puck, ma verso il punto  
dove arriverà."*

*liberamente tratto da Wayne Gretzky, idolo dell'hockey*