

Mercato dei farmaci e governance regolatoria

Claudio De Vincenti e Paolo Bonaretti

Working Paper 8/2021

LUISS



12 maggio 2021

MERCATO DEI FARMACI E GOVERNANCE REGOLATORIA

CLAUDIO DE VINCENTI E PAOLO BONARETTI

INDICE

Lo schema del Rapporto

Capitolo I – Lo stato attuale della governance regolatoria in Italia: gli effetti perversi del disordine

1. Introduzione
2. Il percorso alle nostre spalle: la riforma del 2007 e gli errori del 2012
3. La moltiplicazione delle distorsioni

Capitolo II – La svolta da imprimere

1. Assetti di mercato e compiti della regolazione
2. Un mercato nazionale ed europeo
3. Le basi di una nuova governance regolatoria

Capitolo III – Una nuova governance della spesa

1. Il mercato della farmaceutica convenzionata
2. Il mercato degli acquisti diretti
3. In conclusione: modifiche normative e messe a punto regolatorie

Capitolo IV – Innovazione farmaceutica e modelli prezzo-rimborso: un confronto europeo

1. Premessa
2. La nuova frontiera e le sfide che ne derivano
3. I percorsi in atto nei principali Paesi europei
4. Tirando le somme

Capitolo V – Modelli value-based: una discussione

1. Premessa
2. Il criterio di valutazione costo-efficacia
3. Il problema dell'incertezza e le risposte per una corretta valutazione
4. Il *pricing* nel caso di indicazioni multiple
5. Il *pricing* nel caso di combinazioni
6. Per concludere: i costi evitati

Capitolo VI – Sistema informativo e modello previsionale: un cambio di paradigma

1. Premessa
2. Il Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS)
3. Il sistema di Tracciabilità del farmaco
4. Il NSIS e l'affidabilità dei dati sulla spesa farmaceutica
5. Il modello predittivo del Ministero della Salute
6. I Registri farmaceutici
7. Un cambio di paradigma

Conclusioni

LO SCHEMA DEL RAPPORTO

Il **Rapporto** è diviso in sei capitoli:

- il primo è dedicato a descrivere l'attuale assetto della regolazione pubblica del mercato farmaceutico in Italia, i passi avanti compiuti con la riforma del 2007 rispetto alle distorsioni precedenti, le nuove distorsioni introdotte dall'intervento legislativo del 2012 e dalle ulteriori misure particolari adottate nella prassi regolatoria;
- il secondo capitolo è dedicato a gettare le basi di una impostazione corretta di governance regolatoria del settore, chiarendo le caratteristiche strutturali del mercato farmaceutico e le ragioni della regolazione e delineando le basi per una nuova e adeguata governance regolatoria;
- il terzo capitolo presenta la proposta di riforma a regime del sistema di governo della spesa, distinguendo tra regolazione del mercato della farmaceutica convenzionata e regolazione del mercato degli acquisti diretti, accompagnata da indicazioni per una transizione ordinata dall'assetto attuale a quello desiderabile a regime e dall'indicazione degli interventi sulla normativa primaria o sulla prassi regolatoria necessari a realizzarla;
- il quarto capitolo confronta le metodologie di prezzo e rimborso utilizzate nei principali Paesi europei e i problemi posti dall'innovazione farmaceutica collegata con le nuove metodologie terapeutiche, in particolare per quanto riguarda l'incertezza circa il rilievo e la durata dei benefici clinici, l'uso di un farmaco per una molteplicità di indicazioni terapeutiche nonché il suo utilizzo in combinazione con altri farmaci, il rimborso dei trattamenti di tipo one-off come quelli connessi alle terapie geniche;

- il quinto capitolo, alla luce dell'analisi comparativa condotta nel precedente, discute a fini di policy regolatoria l'approccio *value-based* al *pricing* dei farmaci innovativi, i suoi effetti sulla governance della spesa e sugli incentivi all'appropriatezza per le strutture sanitarie e all'innovazione per le imprese: partendo dalla modellizzazione del criterio di costo-efficacia e dalle modalità per gestire i problemi di incertezza che ne condizionano l'applicazione, l'approccio viene poi esteso al *pricing* nel caso di farmaci con indicazioni terapeutiche multiple e nel caso di combinazione di più farmaci nell'ambito di una stessa terapia; il capitolo si conclude mostrando come il criterio di costo-efficacia si presti ad essere esteso per tener conto dei costi evitati sia interni che esterni al settore sanitario;
- il capitolo sesto affronta i problemi di informazione e costruzione di data-base adeguati a fare da supporto all'implementazione dei modelli di prezzo e rimborso trattati nel capitolo precedente, discutendo in particolare l'esperienza italiana del Nuovo Sistema Informativo Sanitario, del sistema di Tracciabilità del farmaco e di quello dei Registri; sono passi avanti importanti ma ancora segnati da criticità che ne limitano l'efficacia; il capitolo si conclude con l'indicazione dei passaggi necessari per una evoluzione verso un sistema informativo in grado di sostenere la riforma della governance della spesa farmaceutica e più in generale della spesa sanitaria: un cambio di paradigma verso una politica economico-sanitaria in cui il governo rigoroso della spesa sia basato su valutazioni delle terapie innovative che, utilizzando i principi economici di costo-efficacia e rimuovendo i rigidi confini tra i silos di spesa, siano per un verso aderenti all'evoluzione continua delle metodologie mediche e, per altro verso, capaci di tradurre in corrette scelte allocative il vincolo di sostenibilità della finanza pubblica.

Il Rapporto si conclude riprendendo e mettendo a sistema i risultati della ricerca e riassumendo nei suoi tratti essenziali la proposta di riforma della governance che ne deriva.

CAPITOLO I

LO STATO ATTUALE DELLA GOVERNANCE REGOLATORIA IN ITALIA:

GLI EFFETTI PERVERSI DEL DISORDINE

1. Introduzione

L'attuale assetto di regolazione del mercato farmaceutico nel nostro Paese è segnato da due elementi costitutivi del sistema di governo della spesa pubblica in materia che, come argomenteremo, ne condizionano negativamente l'efficacia sia dal punto di vista degli obiettivi di salute, sia dal punto di vista del controllo della spesa pubblica, sia dal punto di vista della politica industriale.

Il primo elemento consiste nella considerazione della spesa farmaceutica come segmento separato dalle altre componenti della spesa sanitaria, secondo l'approccio cosiddetto dei silos di spesa. Il secondo elemento consiste nell'erronea estensione del meccanismo di governo positivamente sperimentato per la cosiddetta spesa farmaceutica convenzionata, costituita dagli acquisti dei medicinali a rimborso da parte dei cittadini in farmacia, alla spesa per acquisti diretti da parte delle strutture sanitarie, ossia aziende e presidi ospedalieri e aziende sanitarie locali¹.

La prima caratteristica, l'approccio dei silos di spesa, implica che la valutazione degli andamenti della spesa farmaceutica in relazione alle compatibilità di finanza pubblica prescindano completamente dalle interdipendenze tra i fattori che compongono i percorsi terapeutici con le rispettive voci di costo (personale, dispositivi medici, farmaci) e dalla loro evoluzione nel tempo indotta dal progresso scientifico e dall'innovazione medica. L'approccio dei silos spiega così il fatto che a oggi i vincoli di

¹ In questa voce di spesa è ricompresa anche la cosiddetta distribuzione per conto, ossia la distribuzione ai pazienti da parte delle farmacie dei medicinali acquistati dalle strutture sanitarie nell'ambito delle terapie loro praticate.

bilancio alla dinamica della spesa farmaceutica vengano definiti a prescindere dalle effettive necessità terapeutiche e dalla loro evoluzione nel tempo e siano condizionati piuttosto dalla spinta a caricare questo comparto di esigenze di contenimento dell'insieme della spesa sanitaria a fronte degli elementi di rigidità che segnano gli altri comparti della medesima spesa e che risulta più difficile modificare. Questo approccio inoltre finisce in qualche misura per condizionare indirettamente anche la determinazione dei prezzi al lancio dei nuovi farmaci da parte dell'AIFA, interagendo nei fatti con il complesso dei criteri e delle metodologie adottati dall'Agenzia regolatoria.

La seconda caratteristica, ossia l'estensione del meccanismo di governo della spesa convenzionata agli acquisti diretti, ha generato in quest'ultimo comparto una dinamica cumulativa del pay-back che è andata assumendo dimensioni sempre più abnormi e in continua crescita anche prospettica. E' una dinamica che segnala uno stravolgimento del pay-back rispetto alla funzione di meccanismo fisiologico di regolazione del mercato che esso ha per i medicinali venduti in farmacia, per i quali ha consentito di mantenere la spesa entro il tetto predefinito senza bisogno di essere attivato: negli acquisti diretti invece siamo ormai di fronte a un patologico e irrisolto squilibrio tra esigenze di cura delle strutture sanitarie e risorse messe a disposizione dal bilancio pubblico, squilibrio che si scarica sull'industria farmaceutica chiamata, in modo improprio, a svolgere il ruolo di soggetto nei fatti finanziatore della spesa sanitaria.

2. Il percorso alle nostre spalle: la riforma del 2007 e gli errori del 2012

Un po' di storia può aiutare a cogliere la portata distorsiva di questo assetto di governo della spesa farmaceutica.

Il sistema del pay-back per la spesa convenzionata venne introdotto – per quella che allora era la spesa “territoriale” intesa come somma di convenzionata e distribuzione diretta, distinta dalla spesa farmaceutica propriamente ospedaliera - con la riforma della governance del settore farmaceutico varata con l’articolo 5 della Legge 222 del 2007. L’obiettivo della riforma era quello di fornire, nel rispetto dei vincoli di finanza pubblica, una prospettiva stabile di sviluppo del mercato italiano e di premiare attraverso prezzi remunerativi l’immissione in commercio di farmaci innovativi. La riforma manteneva due tetti di spesa, uno per la territoriale e l’altro per la ospedaliera, e mentre attribuiva per intero alle Regioni la responsabilità di rispettare questo secondo tetto, introduceva per il primo il meccanismo del pay-back operante nei termini seguenti:

- all’inizio di ogni anno l’AIFA attribuisce a ogni impresa un suo *budget* sulla base del fatturato, e quindi dei volumi e dei prezzi, dell’anno precedente, utilizzando a fini incrementali il 60% delle risorse aggiuntive derivanti dalla dinamica del tetto di spesa legata alla crescita del finanziamento del SSN e di quelle liberate per effetto delle scadenze di brevetto previste per l’anno in corso; il restante 40% di tali risorse non viene allocato nei *budget* e costituisce un “cuscinetto” che ha la funzione di assicurare uno spazio per le dinamiche spontanee del mercato e per i nuovi prezzi al lancio che l’AIFA dovesse definire per i farmaci innovativi in corso d’anno; la somma dei *budget* aziendali e del “cuscinetto” deve risultare uguale al tetto sulla farmaceutica territoriale;
- in caso di sfioramento del tetto “territoriale” a livello aggregato nazionale (sfioramenti di singole Regioni possono risultare compensati da avanzi in altre), il suo ripiano è assicurato in misura integrale attraverso il pay-back a carico delle imprese (e per quota parte anche dei grossisti e farmacisti);
- ogni impresa contribuisce al pay-back in proporzione al superamento del *budget* che le era stato assegnato a inizio anno e il “cuscinetto” del 40% non allocato

garantisce che il suo fatturato non venga schiacciato sul livello del *budget*; le imprese più dinamiche in termini di innovatività e di capacità di penetrazione del mercato mantengono in tutto o almeno in parte il guadagno di quote di mercato realizzato in corso d'anno; i *budget* che l'AIFA definirà per l'anno successivo incorporeranno quindi i cambiamenti intervenuti nelle quote, con l'obiettivo di una regolazione dinamica che incorpori via via le modifiche dovute al gioco competitivo.

Rispetto alla normativa previgente, il sistema introdotto con la Legge 222 aveva il vantaggio di superare la pratica distorsiva dei tagli orizzontali di prezzo *ex post*, che introduceva un elemento di torsione dei prezzi relativi di dimensioni imprevedibili rispetto ai mercati esteri, garantendo così una stabilità dei prezzi *ex factory* essenziale per la programmazione degli investimenti da parte delle imprese. Inoltre la riforma, riutilizzando all'interno del sistema le risorse liberate dalle decadenze di brevetto, creava uno spazio per praticare prezzi al lancio dei nuovi farmaci remunerativi del loro contenuto di innovazione. Infine, introducendo il ripiano integrale da parte del settore privato eliminava l'incentivo a sfiorare fornito alle imprese dalla regola del ripiano solo parziale in vigore prima del 2007: l'ampiezza in valore del mercato "territoriale" diventava così un dato certo e indipendente dai comportamenti "strategici" delle aziende, in particolare nell'induzione del consumo tramite i medici di base (ma su questo torneremo meglio più avanti); un mercato peraltro in crescita anno dopo anno in linea con il finanziamento del SSN (naturalmente nel caso di stabilità nel tempo del tetto in percentuale del finanziamento) all'interno del quale stava alle imprese competere per spostare le rispettive quote di mercato.

A dodici anni dalla 222 possiamo dire che il meccanismo regolatorio per la spesa territoriale, oggi diventata spesa convenzionata (la distribuzione diretta è ricompresa ora nella spesa per acquisti diretti delle strutture sanitarie), ha sostanzialmente funzionato:

- non si sono più registrati sforamenti del tetto – tranne in un solo anno e per un ammontare molto limitato - cosicché il pay-back non è praticamente mai scattato, confermando la propria funzione correttamente regolatoria, ossia di stimolo a comportamenti degli operatori in linea con le regole definite dall'autorità pubblica;
- le quote di mercato delle imprese si sono evolute in relazione alle dinamiche concorrenziali, confermando che il *budget* aziendale non costituisce un vincolo per il fatturato dell'impresa ma solo un punto di riferimento rispetto al quale commisurare l'eventuale pay-back in caso di sforamento del tetto aggregato (senza peraltro riportare il fatturato al livello del *budget*, come chiarito sopra);
- in sintesi, in questi dodici anni nell'ambito dei medicinali a rimborso commercializzati in farmacia è stato conseguito l'obiettivo di creare un ambiente di mercato più stabile per quanto riguarda prezzi e modalità di svolgimento del gioco competitivo tra le imprese, mantenendo contemporaneamente sotto controllo la dinamica della spesa.

La situazione è del tutto opposta per quanto riguarda la spesa per acquisti diretti delle strutture sanitarie.

E' nel 2012 che la cosiddetta Legge Balduzzi (L.189/2012) estende anche alla spesa farmaceutica ospedaliera – oggi acquisti diretti – il sistema del pay-back e dei *budget* aziendali. Una estensione sospinta dall'esigenza di contenere la dinamica della spesa ospedaliera ma del tutto ingiustificata rispetto alle determinanti della spesa stessa, giacché (ma anche su questo torneremo meglio più avanti) a differenza della convenzionata qui le strutture sanitarie sono esse stesse i soggetti che acquistano i medicinali e quindi controllano direttamente la spesa senza dipendere da soggetti esterni – i medici di base – esposti al fenomeno dell'induzione del consumo da parte delle imprese farmaceutiche. Inoltre, il sistema dei *budget* aziendali basati sul fatturato

dell'anno precedente non può che risultare spiazzato, a differenza che nel comparto degli acquisti in farmacia, dalle modifiche repentine nelle vendite dovute alle gare per blocchi di medicinali da parte delle strutture sanitarie e delle loro centrali di acquisto e al ritmo sostenuto dell'innovazione nell'impiego dei farmaci in ambito ospedaliero. Almeno su questo punto si è avuto di recente un miglioramento con la sostituzione, negli acquisti diretti, del sistema dei *budget* aziendali con il riferimento alle quote di fatturato effettive per la ripartizione degli obblighi di ripiano tra le imprese.

Una qualche inconfessata consapevolezza di quanto in realtà fosse improprio estendere il meccanismo regolatorio della convenzionata anche all'ospedaliera si può rintracciare nel fatto che la Legge Balduzzi ha previsto per le aziende un obbligo di pay-back al 50% e non al 100% dello sfioramento. Del resto, che il vero obiettivo della legge non fosse costruire un corretto assetto regolatorio della spesa per acquisti diretti, ma fosse quello di ottenere una fonte di finanziamento aggiuntiva a carico dell'industria farmaceutica, è confermato dal fatto che il tetto venne fissato a un livello (3,5%) già all'epoca di molto inferiore alla spesa reale (5%), determinando immediatamente l'attivazione del pay-back già nel 2013, il primo anno di applicazione.

Il risultato è stato che la spesa per acquisti pubblici degli ospedali non ha subito alcun contenimento ed ha continuato ad aumentare secondo una curva correlata alle crescenti necessità e opportunità di cura ed alla conseguente risposta dei professionisti ospedalieri. Lo sfioramento cumulato del tetto nel triennio 2013-15 è stato di ben 3,3 miliardi di euro (1,65 di pay-back), cui si sono aggiunti ulteriori 5,2 miliardi nel triennio 2016-18 (2,6 di pay-back), secondo un trend che non accenna a ridimensionarsi e che evidenzia ulteriori incrementi.

In sintesi, nella spesa per acquisti diretti, a differenza di quanto accaduto nella convenzionata, il pay-back non ha svolto la funzione regolatoria di meccanismo che disciplina i comportamenti, giacché le determinanti della spesa dipendono in questo caso da fattori non disciplinabili con quel sistema. Nella realtà quindi ha costituito

semplicemente una forma di imposta arbitraria e di ammontare imprevedibile sul settore farmaceutico. La cosa è tanto più grave alla luce dell'andamento dello sfondamento (circa 2,8 miliardi nel 2020), che solo nella Legge di Bilancio 2021 hanno visto un possibile parziale ridimensionamento con la possibilità di rideterminazione del tetto di spesa a 7,85% del FSN, qualora entro il 28 febbraio 2021 le aziende avessero versato 895 milioni a titolo di payback 2018. Nella legge di bilancio 2021 è infatti stata introdotta una significativa modifica normativa che consente ad Aifa di rideterminare i pesi relativi tra i due tetti della convenzionata e degli acquisti diretti, sulla base dei trend reali, fermo restando il limite complessivo del 14,85%. La condizione posta a tale aggiustamento, è che le imprese siano "in regola" con il pagamento del payback degli anni precedenti.

Alla distorsione di fondo discussa fin qui del sistema di regolazione della spesa farmaceutica per acquisti diretti, si sono poi aggiunte nel corso degli anni ulteriori distorsioni specifiche, dagli effetti non meno perversi.

3. La moltiplicazione delle distorsioni

La prima e più importante di queste distorsioni ulteriori generata dal sistema dei tetti nella spesa per acquisti diretti, è proprio di carattere concettuale e genera pesanti effetti concreti sia sul piano delle cure che su quello economico. Il tetto ed i meccanismi di contabilizzazione del pay-back confinano infatti la spesa farmaceutica all'interno di un proprio "silos" scarsamente permeabile, anche alle altre voci di spesa sanitaria. Vi è quindi un interesse specifico delle amministrazioni nel gestire in modo flessibile i flussi di spesa farmaceutica per massimizzare gli effetti economici del pay-back: tant'è vero che la decisione ("manovrina" 2017) di considerare il dato della fatturazione elettronica come unico dato di riferimento per la contabilizzazione della spesa farmaceutica in

realtà non ha mai trovato applicazione, rinviata purtroppo di anno in anno. Inoltre il pay-back non viene considerato in riduzione nel silos della spesa farmaceutica: in questo modo diviene una posta in entrata ex post (extra bilancio preventivo) nelle contabilità delle amministrazioni, una provvista preziosa che può essere allocata in modo discrezionale. Le resistenze ad eliminarla sono dunque comprensibili.

Gli stessi interventi sui fondi per l'accesso ai farmaci innovativi (500 milioni di euro per gli oncologici e 500 per gli altri innovativi), si sono dovuti realizzare creando due nuovi silos di spesa, proprio per le rigidità del sistema. Infatti il solo aumento del tetto degli acquisti diretti non avrebbe garantito l'accesso ai farmaci innovativi. Tra l'altro questi fondi non erano tra loro comunicanti e addirittura un emendamento parlamentare in legge di bilancio 2018 aveva sancito che eventuali avanzi andavano ripartiti nella quota delle regioni del FSN. Eventualità rapidamente autoavveratasi a dimostrazione di quanto la incoerenza del regolatorio generi comportamenti distorsivi. Solo con la legge 106 del 23/7/21 (Sostegni bis) viene prevista l'unificazione dei Fondi per il rimborso dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi (articolo 35-ter). La disposizione decorrerà dal 1° gennaio 2022, e prevede l'istituzione di un unico Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei farmaci innovativi, del valore di 1.000 milioni di euro annui.

A tutto questo si aggiunga poi che negli anni un numero crescente di farmaci di uso territoriale sono stati acquistati dalle strutture pubbliche, rendendo più complessa la dispensazione ai pazienti e appesantendo la spesa per acquisti diretti.

Negli anni successivi alla legge Balduzzi, poi, AIFA ha introdotto anche i budget di prodotto, generando meccanismi di ampia discrezionalità del regolatore con comportamenti negoziali e commerciali distorsivi sia da parte dei diversi attori del sistema, anche considerando poi che le fonti di dati dei flussi di spesa si sono rivelate scarsamente attendibili. La inattendibilità o comunque la non verificabilità del dato, unita alla farraginosità e alla eccessiva discrezionalità dei budget di prodotto e dei

budget aziendali, ha generato nel tempo ondate di ricorsi da parte delle aziende, regolarmente accolti dal TAR del Lazio, con motivazioni riguardanti “l’erroneità dei dati utilizzati per le quote di ripiano, il mancato rispetto dei principi di trasparenza e partecipazione procedimentale, in quanto le aziende medesime non sarebbero state messe nella condizione di verificare l’esattezza dei dati”.

Con il decreto dell’aprile 2017 (la cosiddetta manovrina) si è finalmente deciso che l’unico dato di riferimento e condiviso sarà quello fiscale delle fatture elettroniche, nelle quali alle imprese sarà imposto di indicare gli importi per AIC. Il decreto ha dunque modificato radicalmente la base di calcolo sostituendo, con decorrenza 2018, il dato dei flussi rilevato dalle Regioni con il dato della fatturazione elettronica (SOGEI), superando ogni possibile incertezza. Peraltro, come accennato più sopra, questo nuovo sistema non è stato ancora applicato.

Ai pay-back associati al tetto di spesa nazionale e ai tetti di spesa per prodotto, vanno aggiunti accordi di rimborso condizionato di tipo finanziario (accordi prezzo/volume, cost sharing) o basati su performance (risk sharing, payment by result). I meccanismi di rimborso condizionato, ove ben costruiti, possono svolgere – come vedremo più avanti capitoli IV e V - una funzione positiva ma oggi si sommano alla disordinata congerie di tetti di prodotto finendo per accrescere la frammentarietà del sistema di governance. Tra tetti di spesa per prodotto e schemi di rimborso condizionato, payback e ripiani le aziende nel periodo 2013/2020 hanno restituito al SSN oltre 10 miliardi di euro. La rigidità dei tetti ed il loro moltiplicarsi, i conseguenti effetti sui meccanismi di negoziazione ai diversi livelli e soprattutto la variabilità delle procedure di gara e dei prontuari regionali generano inevitabilmente comportamenti opportunistici e distorsivi da parte di tutti gli attori in gioco.

Le negoziazioni e il procurement farmaceutico a livello regionale sono poi molto frammentari e disomogenei. Le gare a lotto unico e con unico vincitore hanno dimostrato i propri limiti in tutti i Paesi europei: abbassamento del prezzo praticato nei

confronti delle strutture pubbliche in funzione dell'ottenimento da parte dell'impresa di una posizione di monopolio territoriale che permette di aumentare le vendite sull'*out-of-pocket* e in farmacia; creazione di posizioni dominanti che generano inelasticità dei consumi, producono situazioni di carenza di farmaci e nel medio periodo tendono a far rialzare i prezzi medi, con una limitazione della possibilità di scelta terapeutica da parte dei medici. La pratica degli accordi quadro che garantirebbe trasparenza e concorrenza, prevista dal codice degli appalti e sostenuta anche da ANAC, che aveva trovato una prima positiva applicazione nel caso dei biosimilari, ha incontrato e continua a incontrare molti ostacoli da parte delle Regioni, spesso di origine culturale, ma non solo.

La stessa revisione del prontuario farmaceutico viene attuata in modo erratico, spesso più orientata al recupero di risorse economico-finanziarie per l'amministrazione che alla risposta ai fabbisogni di salute, generando un ulteriore livello di incertezza nel mercato e squilibri tra le imprese che finiscono frequentemente per penalizzare le componenti più innovative.

Tornando al livello più generale, l'aver confinato la spesa farmaceutica all'interno di propri silos impermeabili rende molto difficile considerare l'efficacia dei farmaci, specie di quelli più innovativi, che invece deve avere un ambito più ampio di valutazione, ad esempio quello del PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale). Nonostante AIFA abbia da tempo iniziato procedure di valutazione e di *pricing* per singola AIC basate sugli *outcome*, la programmazione della spesa rimane legata a schemi rigidi, tradizionali. Si continua cioè a considerare la spesa farmaceutica come una mera spesa corrente a prescindere dall'efficacia, dal tempo in cui l'efficacia si concretizza e dalla durata dell'efficacia medesima. Si considera la spesa farmaceutica, dunque, come "consumables" e non come spesa di investimento.

Tra l'altro, nel caso del SSN, questa impostazione genera un'inversione del ruolo dello Stato, che dovrebbe in generale promuovere una visione e una programmazione della spesa di lungo periodo, ma in realtà diventa il principale riferimento di una "short-

term view”. Gli effetti distorsivi di questa visione sono evidenti nel caso dei farmaci innovativi ad alto costo. Oltre alle pratiche surrettizie per ridurre i costi nell’anno solare di riferimento (ritardo nell’immissione in commercio dei nuovi farmaci, spostamento degli acquisti all’esercizio successivo, etc), bisogna considerare che una visione pluriennale, specie per le terapie non continuative, potrebbe generare un forte risparmio di costi complessivi sia in termini di prezzo/volume, sia in termini di costi sanitari evitati (terapie, servizi e costi organizzativi).

CAPITOLO II

LA SVOLTA DA IMPRIMERE

Per uscire dall'impasse che ha portato agli effetti perversi descritti nel paragrafo precedente è necessaria una svolta radicale nel sistema di governance regolatoria. A questo fine è necessario chiarire alcuni punti di principio che devono ispirare la riforma a regime.

1. Assetti di mercato e compiti della regolazione

Il primo riguarda le caratteristiche di fondo del mercato farmaceutico e le peculiarità che deve assumere la sua regolazione da parte delle autorità pubbliche. Il fatto è che si tratta di un mercato caratterizzato da un elevato grado di concorrenza sia in termini di innovazione di prodotto per i farmaci coperti da brevetto (*in-patent*) sia in termini di concorrenza di prezzo per i prodotti non coperti da brevetto (*off-patent*). Ciononostante, la regolazione non può limitarsi - come in genere è bene che accada quando il mercato è altamente concorrenziale - alla sola regolamentazione *erga omnes* con cui i pubblici poteri dettano le regole generali che presiedono all'attribuzione dei diritti di proprietà e disciplinano le transazioni tra gli operatori. Non a caso, nei paesi avanzati osserviamo un'attività regolatoria più pervasiva, che va dall'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei singoli farmaci (in tutti i paesi), alla regolazione (con alcune eccezioni come gli Usa) dei prezzi dei farmaci a rimborso, ai problemi di governance della spesa pubblica da parte delle autorità di bilancio. Queste forme più pervasive di regolamentazione rispondono alla consapevolezza che quello farmaceutico è un settore che presenta due caratteristiche classiche di "fallimento del mercato":

meritorietà ed esternalità positive²; asimmetria informativa tra soggetti di offerta e soggetti di domanda.

Meritorietà ed esternalità sono alla base delle politiche di rimborso dei prezzi dei farmaci praticate nei paesi europei e del ruolo di interesse pubblico attribuito ai medici nel prescrivere i farmaci ai pazienti. Ma nel caso dei farmaci non abbiamo a che fare solo con esternalità e meritorietà: si tratta infatti di beni per i quali è spinta al massimo l'asimmetria informativa tra produttore e consumatore circa le caratteristiche del bene stesso. Il contenuto scientifico e tecnologico del farmaco non può che sfuggire quasi del tutto al consumatore, che in generale non è dotato delle conoscenze necessarie.

Due conseguenze dell'asimmetria informativa rilevano per quanto riguarda in particolare la spesa convenzionata. La prima è nota in letteratura come "selezione avversa": in assenza di un supporto informativo pubblico, il singolo paziente, non potendo valutare correttamente la qualità del farmaco, sarà portato ad acquistare i farmaci meno costosi, non quelli con miglior rapporto efficacia-costi. L'asimmetria informativa è così l'altra determinante fondamentale del ruolo pubblico attribuito ai medici nell'attività prescrittiva: sono loro gli intermediari, dotati delle conoscenze scientifiche necessarie, tra produzione e consumo. Inoltre, si presenta qui come decisivo il ruolo di soggetti pubblici – enti o agenzie indipendenti – preposti alla verifica e certificazione della qualità e dell'efficacia terapeutica dei farmaci attraverso la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio.

La seconda conseguenza emerge quando, oltre alla funzione di certificazione e al ruolo dei medici, il servizio sanitario assicura anche il rimborso più o meno completo del prezzo a carico del bilancio pubblico per i motivi di meritorietà ed esternalità sopra richiamati: si tratta del cosiddetto "azzardo morale" consistente nel fatto che in presenza

² Per meritorietà si intende un giudizio dell'autorità pubblica circa l'opportunità di promuovere il consumo di un bene che incorpora qualità - terapeutiche nel caso di un farmaco - di cui il singolo difficilmente percepisce appieno le implicazioni per sé. Per esternalità positiva si intende poi che il beneficio derivante alla società nel suo insieme dal consumo di un bene non è riflesso pienamente nel beneficio individuale che da esso trae il consumatore singolo.

del terzo pagatore – lo Stato – i cittadini, ove non adeguatamente responsabilizzati dai medici, possono essere portati a un consumo eccessivo di farmaci. Di qui le altre due tematiche che caratterizzano l'attività di regolazione: l'orientamento e il controllo dell'attività prescrittiva dei medici; l'introduzione, che si è andata generalizzando in gran parte dei paesi avanzati, di forme di *co-payment* più o meno differenziate per reddito, età, patologie.

Fin qui, in risposta alle cause di *market failure* sono emersi quattro elementi essenziali della regolazione del settore farmaceutico: il ruolo di enti/agenzie pubbliche nel verificare e certificare la qualità dei farmaci e quindi il ruolo fondamentale della procedura di AIC; la funzione di intermediazione tra produzione e consumo che devono svolgere i medici del Servizio sanitario nazionale; il rimborso, in tutto o in parte, del prezzo da parte del servizio pubblico; i metodi per tenere sotto controllo i fenomeni di azzardo morale moderando il consumo di farmaci, per esempio con il meccanismo di *co-payment*. Resta da chiarire l'opportunità o meno di forme di regolazione del prezzo.

Al riguardo rileva il fatto che, per il segmento dei farmaci a rimborso, la presenza del settore pubblico come “terzo pagatore” implica che, sul versante della domanda, risultino largamente inibiti i normali meccanismi di autoregolazione propri del mercato. Per usare la classica espressione coniata da Alfred Marshall – “domanda e offerta sono le due lame delle forbici che, chiudendosi, determinano il prezzo” - la prima lama non può operare proprio per l'introduzione della rimborsabilità, che come si è visto si rende necessaria per la presenza di meritorietà ed esternalità. Si tratta allora di supplire in qualche modo, attraverso l'attività regolatoria, a questa carenza dei meccanismi spontanei di formazione dei prezzi: un'attività di regolazione dei prezzi e della spesa che garantisca una corretta remunerazione degli investimenti e della produzione in funzione della effettiva efficacia terapeutica dei farmaci.

Per gli acquisti diretti, però, a rigore la prima lama dovrebbe essere in grado di operare attraverso le decisioni di acquisto delle strutture sanitarie, per le quali il

problema dell'asimmetria informativa si pone in misura minore rispetto al singolo cittadino e non sorge – a patto però che le strutture siano sottoposte a vincoli di bilancio rigorosi – il problema del “terzo pagatore”. Ma in ogni caso la regolazione dei prezzi da parte di un'agenzia centrale specializzata (nel nostro caso l'AIFA) svolge un ruolo rilevante di circolazione delle informazioni sul rapporto costo-efficacia dei medicinali. Inoltre, nei casi in cui il vincolo di bilancio della singola struttura non è fatto rispettare dall'autorità di governo, il prezzo stabilito dall'agenzia centrale di regolazione viene a svolgere la funzione essenziale di *cap* per gli acquisti effettuati dalle singole strutture.

In conclusione, l'elevata concorrenzialità dal lato dell'offerta di farmaci pone alla regolazione domande molto impegnative: essa deve supplire alla carenza dei meccanismi di mercato senza mortificare le dinamiche concorrenziali tra le imprese e anzi esaltandone la spinta alla ricerca e all'innovazione. Si tratta, in sintesi, di disegnare un assetto dell'intervento pubblico in grado di bilanciare correttamente vincoli e incentivi da un lato e libere dinamiche concorrenziali dall'altro.

2. Un mercato nazionale ed europeo

Il secondo punto di principio riguarda l'omogeneità delle regole su tutto il territorio nazionale. Qui vale per il settore farmaceutico e per la sua regolazione quanto vale in tutti gli altri comparti dell'economia: i meccanismi di mercato producono risultati tanto più efficienti ed efficaci in termini di crescita del benessere sociale quanto più vengono rimossi i vincoli localistici che segmentano il mercato e quest'ultimo acquista dimensione nazionale e poi sovranazionale. Naturalmente devono evolvere in parallelo, e magari in anticipo, le istituzioni e le regole che presiedono al governo dei mercati. Nel caso della farmaceutica, abbiamo in tutti i Paesi europei agenzie nazionali di regolazione che devono assicurare regole comuni all'interno dei mercati nazionali,

mentre va crescendo il ruolo dell'agenzia regolatoria europea, l'EMA, come snodo fondamentale per la valutazione dell'efficacia dei farmaci e per il coordinamento delle prassi regolatorie nazionali.

Con riferimento al nostro Paese, risultano ormai anacronistiche le segmentazioni regionali, in particolare l'esistenza di prontuari farmaceutici distinti dal prontuario nazionale. Il loro effetto è quello di ritardare la disponibilità effettiva dei medicinali per le strutture sanitarie e per i cittadini rispetto alla conclusione della procedura AIFA di autorizzazione all'immissione in commercio. Non solo, ma le tempistiche di inserimento nei prontuari regionali differiscono da Regione a Regione, con effetti di segmentazione del mercato nazionale in 21 sotto-mercati sottoposti a procedure, criteri e regole di erogazione dei farmaci diverse. E si noti che la conseguenza più grave di questa rottura dell'unità del mercato è una lesione del principio costituzionale di uguale diritto alla salute su tutto il territorio nazionale.

3. Le basi di una nuova governance regolatoria

Il terzo e ultimo punto di principio è che la governance farmaceutica non può essere schiacciata sul solo, pur importante, obiettivo del contenimento della spesa pubblica: deve intendersi piuttosto come governo della relazione tra allocazione delle risorse – dello Stato, delle famiglie, delle imprese – e fabbisogno espresso dalla domanda di salute, al cui interno si colloca la domanda di farmaci. Non solo, ma deve tener conto della necessità di costruire un contesto attrattivo per gli investimenti, la ricerca e la produzione nel Paese. Di conseguenza, la governance regolatoria del settore deve avere come stella polare la promozione dell'uso più appropriato dei farmaci a tutti i livelli, basata su valutazioni di costo-efficacia. Dove l'efficacia fa riferimento al contributo del farmaco nell'evoluzione e nel miglioramento delle terapie dal punto di

vista medico e il costo fa riferimento ai costi evitati grazie all'utilizzo del farmaco sia sul versante dei costi sanitari diretti che sul versante dei costi sociali indiretti.

Ora, per impostare una simile governance regolatoria il primo passo è la consapevolezza che il mercato degli acquisti in farmacia di medicinali a rimborso da parte dei cittadini e il mercato degli acquisti diretti di medicinali da parte delle strutture sanitarie operano secondo logiche e modalità di funzionamento diverse e quindi richiedono due diversi sistemi di regolazione.

Il primo dei due mercati, quello cui corrisponde la spesa convenzionata, è caratterizzato, come abbiamo visto, dagli autonomi comportamenti di cittadini, medici di base, imprese del farmaco e filiera distributiva, nel quadro delle regole di rimborso stabilite dal SSN. La sua regolazione deve consistere nella costruzione di meccanismi di incentivo per imprese, medici di base e cittadini volti a sostenere un uso appropriato dei farmaci. Pertanto il sistema di governance regolatoria andrà valutato con riferimento alla sua capacità di contemperare:

- la salvaguardia dei criteri di meritorietà e promozione di esternalità positive, ossia degli obiettivi di salute della popolazione che sono sottesi al meccanismo di rimborso;
- la rispondenza a criteri di appropriatezza dell'attività prescrittiva dei medici di base a correzione dell'asimmetria informativa tra cittadini e imprese;
- il dispiegarsi della concorrenza tra le imprese sui due versanti su cui essa deve esercitarsi, ossia l'innovazione per i nuovi farmaci e la concorrenza di prezzo per gli *off-patent*.

Il mercato degli acquisti diretti è a sua volta caratterizzato, oltre che naturalmente dai comportamenti delle imprese, da quelli delle strutture sanitarie e dei medici che vi operano, nel quadro di obiettivi e vincoli assegnati dalle autorità regionali e nazionali. La sua regolazione deve consistere:

- nell'adozione da parte di AIFA di modelli di *pricing* al lancio e di pagamento da parte delle strutture sanitarie in grado di valutare e remunerare – secondo criteri rigorosi - l'innovazione, che in questo comparto sta prendendo nuove forme e procede a velocità accelerata rispetto al passato;
- nella costruzione di meccanismi di incentivo che spingano le strutture sanitarie a comportarsi come veri e propri soggetti di domanda sul mercato, soggetti quindi esigenti sul versante qualitativo e su quello dei costi sia nel caso di ricorso a gare di acquisto sia nel caso, per i farmaci che non hanno sostituti, di contrattazione diretta con l'impresa produttrice.

Le proposte che avanza nel prossimo capitolo cercano di delineare sia l'assetto a regime che la governance regolatoria dovrebbe assumere alla luce dei principi enunciati, sia le misure necessarie a realizzare una transizione ordinata dall'attuale assetto a quello a regime. Ci occuperemo prima degli interventi sulla governance della spesa nei due comparti - convenzionata e acquisti diretti – e poi, nella parte conclusiva del capitolo, delle nuove forme di regolazione che si possono costruire partendo dai Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali. Nei capitoli successivi entremo nel merito dei modelli di prezzo e rimborso che consentono di gestire la nuova fase di radicali e inediti processi di innovazione terapeutica e che quindi possono meglio supportare la riforma indicata per la governance della spesa.

CAPITOLO III

UNA NUOVA GOVERNANCE DELLA SPESA

1. Il mercato della farmaceutica convenzionata

Abbiamo visto nel capitolo precedente che in questo caso il mercato è caratterizzato dal fatto che i cittadini acquistano per proprio conto i farmaci con l'intermediazione del medico di base in fase di prescrizione e usufruiscono del rimborso totale o parziale del prezzo, nel senso che non pagano direttamente il farmaco (salvo l'eventuale ticket) che viene invece pagato dal Servizio sanitario nazionale. I problemi di incentivo che sorgono al fine di indurre comportamenti appropriati da parte di imprese, medici di base e cittadini, derivano da questo assetto: esso si spiega con meritorietà ed esternalità del consumo di farmaci e con l'asimmetria informativa tra produttore e consumatore, ma al tempo stesso implica che il prezzo non svolge alcuna funzione di disciplina del consumo e che l'attività prescrittiva dei medici di base costituisce lo snodo essenziale per l'incontro di domanda e offerta. Questa situazione fa sì che la spinta oggettiva di ogni impresa produttrice a massimizzare le vendite e quindi a cercare di aumentare il consumo dei propri farmaci non incontri un'adeguato contenimento dal lato della domanda come invece accade nei mercati usuali, in cui l'acquirente sostiene a sue spese il prezzo di acquisto del bene. E dunque, siamo di fronte a un assetto di mercato che porta con sé un rischio di perdita di controllo da parte delle autorità pubbliche sull'appropriatezza nell'utilizzo dei medicinali e sulla spesa che ne consegue per il bilancio pubblico.

Abbiamo visto in precedenza come il sistema di governance regolatoria impostato per la spesa convenzionata dalla riforma del 2007 abbia sostanzialmente assicurato gli obiettivi di disponibilità dei farmaci a rimborso per i cittadini, di

disciplina dell'attività prescrittiva dei medici di base, di spostamento della concorrenza tra le imprese dall'induzione del consumo alla competizione basata sull'innovazione per i nuovi farmaci e sul prezzo per gli *off-patent*. Si tratta allora di mantenerne l'impianto – tetto di spesa nazionale e sua crescita in valore assoluto in linea con il finanziamento del SSN, sistema di pay-back integralmente a carico delle imprese e riferito a *budget* aziendali che non impediscono l'evoluzione delle quote di mercato (quindi accompagnati dall'esistenza di un “cuscinetto” di risorse che non viene allocato ex ante nei *budget*) – liberandolo però da quegli elementi estranei che sono stati introdotti negli anni e che ne indeboliscono gli effetti positivi perché con esso contraddittori.

La più evidente di queste inserzioni posticce è l'utilizzo da parte di AIFA, a fianco dei *budget* riguardanti i fatturati aziendali complessivi, di tetti quantitativi specifici su alcuni prodotti (anche per la spesa convenzionata, per quanto in misura minore rispetto al loro utilizzo per gli acquisti diretti): una bardatura eccessiva, che risponde a una logica dirigistica che comprime l'evoluzione terapeutica nell'uso dei prodotti e la concorrenza tra le imprese sul contenuto innovativo dei farmaci, senza offrire alcun contributo al contenimento della spesa complessiva, per il quale è più che sufficiente la combinazione di tetto aggregato, pay back e *budget* aziendali.

Così pure è ora di eliminare anche i prontuari farmaceutici regionali estendendo direttamente a tutto il Paese il prontuario nazionale: quelli regionali non aggiungono nulla alla valutazione circa l'efficacia terapeutica del farmaco, che ha già superato l'esame di EMA e AIFA, e ancor meno alla valutazione del rapporto costo-efficacia già effettuata da AIFA; sono semplicemente utilizzati dalle singole Regioni per ritardare, in funzione di esigenze di bilancio, l'ingresso nel servizio sanitario regionale dei farmaci approvati da AIFA. In altri termini, i prontuari regionali violano il principio costituzionale di uguale diritto alla salute su tutto il territorio nazionale, oltre a segmentare il mercato in modo del tutto anacronistico.

Vi è poi un'ultima messa a punto necessaria per la corretta governance della spesa convenzionata e riguarda l'allocazione dei prodotti nel canale corretto: i farmaci per le cure territoriali devono essere prescritti dai medici di medicina generale e dispensati in farmacia, non indirizzati a specialisti e dispensati attraverso il canale degli acquisti diretti come a volte alcune Regioni hanno fatto a scopi di aumento dello sfondamento del tetto su questi ultimi e conseguente riscossione di un più elevato pay-back. E' una questione al tempo stesso di appropriatezza nell'uso dei farmaci e di corretto funzionamento del mercato.

Infine, due aspetti dell'impianto regolatorio impostato nel 2007 che richiedono qualche chiarimento. Il primo riguarda la commisurazione del pay-back all'eventuale sfondamento del tetto nazionale invece che, come richiesto da qualche Regione, agli sfondamenti verificatisi nelle singole Regioni. E' chiaro che il pay-back aggregato a livello nazionale significa che se gli sfondamenti di alcune Regioni sono compensati da avanzi in altre, il pay-back risulta corrispondentemente ridotto rispetto alla somma dei soli sfondamenti e può addirittura risultare nullo, con il tetto aggregato che risulta rispettato come accaduto dal 2007 in poi. E' questo un punto di decisiva importanza per assicurare corretti incentivi rispettivamente per Regioni e imprese: una volta che le imprese sono chiamate a farsi carico integralmente del pay-back, come accade nella convenzionata, e quindi ad assumersi la responsabilità dei propri comportamenti verso il Servizio sanitario nazionale, è bene che le Regioni siano anch'esse chiamate a prendersi le proprie responsabilità. E' essenziale per questo che la singola Regione non possa contare sul fatto che eventuali sfondamenti del suo tetto regionale vengano sempre e completamente ripianati dal pay-back; in altri termini, commisurare il pay-back allo sfondamento del tetto nazionale e non alla somma degli sfondamenti regionali è condizione necessaria ad attivare la responsabilità di bilancio di ogni Regione.

Il secondo aspetto da chiarire riguarda il fatto che la riforma del 2007 commisura al tetto nazionale la spesa convenzionata al lordo e non al netto dei ticket. La

norma nasce per garantire coerenza tra tetto, *budget* aziendali ed eventuale pay-back: in un sistema in cui ogni Regione definisce la propria politica di compartecipazione dei cittadini alla spesa, quindi livello e struttura dei ticket, non avrebbe senso calcolare i *budget* aziendali come fatturato nazionale al netto di ticket variabili da Regione a Regione e di anno in anno. Ma si tratta anche di una norma fondamentale per mantenere su binari corretti l'utilizzo dei ticket quale meccanismo moderatore dei consumi (approccio del *co-payment*). Se il calcolo dello sfondamento del tetto fosse riferito alla spesa al netto dei ticket, le Regioni, specie quelle in cui avviene lo sfondamento, sarebbero indotte a un utilizzo abnorme dello strumento del *co-payment*, ossia non come meccanismo moderatore dei consumi ma come strumento per scaricare sui cittadini il ripiano dello sfondamento e quindi la propria incapacità di governo del sistema regionale.

In conclusione, per la spesa convenzionata non siamo molto lontani in linea di principio da quello che dovrebbe essere il sistema di governance a regime: l'impianto dato dall'articolo 5 della Legge 222 del 2007 è sostanzialmente corretto; per arrivare all'assetto a regime occorre però eliminare le superfetazioni posticce, come i tetti di prodotto, e le segmentazioni anacronistiche del mercato nazionale, come i prontuari regionali. La transizione consiste essenzialmente nel liberare il sistema dalle incrostazioni devianti. Su questo versante quindi può essere molto rapida.

Discorso ben più impegnativo, come vedremo subito, riguarda le innovazioni da introdurre nella regolazione della spesa per acquisti diretti.

2. Il mercato degli acquisti diretti

Come abbiamo visto, abbiamo a che fare in questo caso con un mercato in cui, a rigore, la prima lama marshalliana – quella della domanda - dovrebbe in linea di principio essere in grado di operare: per le strutture sanitarie, che sono il soggetto che procede all’acquisto di farmaci, il problema dell’asimmetria informativa si pone in misura molto minore rispetto al singolo cittadino; né sorge il problema del “terzo pagatore”, a patto che le autorità di governo del sistema facciano valere realmente il vincolo di bilancio per la singola struttura sanitaria e questa, di conseguenza, si doti di una organizzazione interna che disciplina i comportamenti dei medici in coerenza con il vincolo di bilancio aziendale. Il tema riguarda il rapporto tra azienda ospedaliera, azienda sanitaria e organi di governo del Servizio sanitario regionale e di quello nazionale con riferimento alla remunerazione dei servizi erogati dalla struttura sanitaria e alle modalità del suo finanziamento: un corretto disegno di questo sistema renderebbe attivo sul mercato degli acquisti diretti di farmaci il lato della domanda e consentirebbe di superare del tutto il sistema di controllo basato sul tetto di spesa. In altri termini, la governance della spesa farmaceutica diretta va collocata all’interno del sistema di governance complessivo delle strutture e dei servizi sanitari.

Purtroppo, oggi restano in vigore, specie per le strutture pubbliche, pratiche di ripiano ex post degli eventuali disavanzi di gestione che rendono “morbido” il vincolo di bilancio e non spingono le strutture sanitarie alla costruzione di rigorosi meccanismi di regolazione al loro interno. In questa situazione, il tentativo di controllo sulla spesa si è concentrato impropriamente sulla definizione di un tetto anche per gli acquisti diretti – peraltro consapevolmente sottodimensionato rispetto al livello di spesa effettiva - e l’imposizione di un pay-back a carico delle imprese. Con le conseguenze già descritte di distorsione del mercato e perdita di controllo sulla dinamica della spesa.

Per superare a regime questa situazione ormai insostenibile è necessario costruire un sistema di valutazione del contributo che ogni specifico servizio fornito dalla struttura sanitaria apporta al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

(PDTA) in cui il paziente viene collocato e seguito. Ogni PDTA sarà la composizione di diversi passaggi costituiti ognuno da una prestazione che andrà valutata e remunerata in funzione del mix di fattori che danno vita alla prestazione stessa: lavoro, dispositivi medici e farmaci somministrati all'interno dell'ospedale; farmaci e dispositivi utilizzati a valle della dimissione dall'ospedale quali step ulteriori del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale.

Sappiamo che un simile sistema di valutazione esiste già per le prestazioni ospedaliere e fa riferimento al sistema dei DRG – *diagnosis-related group* ovvero raggruppamenti omogenei di diagnosi – con il quale i pazienti dimessi dall'ospedale sono classificati in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate. Esso richiede però una messa a punto significativa basata sulla costruzione di un sistema di dati e di metriche condivise che consenta una valutazione economica corretta ed evolutiva di ogni DRG, comprensiva dell'apporto terapeutico del farmaco al suo interno, secondo un approccio di *Health Technology Assessment* unitario a livello nazionale. E richiede anche, come vedremo più avanti in particolare nel Capitolo V, una messa a punto delle stesse metodologie di valutazione per tener conto dell'innovazione di prodotto e di processo (derivante da nuovi prodotti o nuove formulazioni), superando una concezione rigida della struttura dei costi che non consente di cogliere le implicazioni dell'innovazione terapeutica. In sintesi, si tratta di arrivare a definire DRG omogenei su tutto il territorio basati sulle migliori pratiche mediche disponibili.

Un sistema che consenta così anche una valutazione economica degli step del PDTA successivi alla dimissione ospedaliera, con particolare riferimento al consumo di farmaci e all'utilizzo di dispositivi medici. Parte integrante di questo sistema dovrebbero essere metodologie di valutazione economica e quindi di *pricing* e rimborso del farmaco da parte di AIFA in funzione dell'apporto che esso fornisce in termini di efficacia terapeutica e di costi evitati all'interno del sistema sanitario, e possibilmente

anche più in generale all'interno del complessivo PDTA. Vi torneremo sopra nei prossimi capitoli.

Un sistema di questo genere costituirebbe la base per una remunerazione delle strutture sanitarie basata interamente sulle prestazioni erogate e quindi per un loro finanziamento che renda cogente il vincolo di bilancio (senza ripiani ex post). Per questa via si risolverebbe alla radice il problema del controllo della spesa farmaceutica per acquisti diretti, superando così definitivamente lo strumento del tetto di spesa. All'AIFA il compito di stabilire i prezzi al lancio, la loro evoluzione nell'ambito del ciclo di vita di ogni farmaco, i meccanismi di rimborso. Alle autorità sanitarie nazionali inserire il farmaco nei DRG, aggiornare le loro tariffe, collegarli ai PDTA. Alle singole strutture sanitarie contrattare con le imprese, sulla base del *cap* costituito dai prezzi e dai meccanismi di rimborso stabiliti da AIFA e sulla base di regole generali omogenee, prezzi, quantità di utilizzo e pagamento dei farmaci.

E' chiaro che, al contrario di quanto abbiamo visto per la spesa convenzionata, nel caso della spesa per acquisti diretti l'assetto di governance a regime è molto lontano dall'assetto attualmente in essere nel nostro Paese e quindi la transizione ben più complessa. I passaggi chiave che andrebbero avviati subito per costruire il percorso che possa portare alla soluzione a regime dovrebbero essere i seguenti.

Prima di tutto, come per la convenzionata, l'eliminazione dei tetti di prodotto e il superamento dei prontuari farmaceutici regionali.

In secondo luogo, due misure che comincerebbero a correggere, anche se solo molto parzialmente, l'utilizzo del pay-back come tassa implicita a carico delle imprese farmaceutiche. La prima consiste nel prevedere la compensazione tra i due tetti (convenzionata e acquisti diretti): nel caso in cui la spesa a fine anno risultasse per uno dei due comparti inferiore al tetto – è quanto sta accadendo per la convenzionata – la differenza dovrebbe andare a scomputo della eccedenza di spesa rispetto all'altro tetto – quello per gli acquisti diretti. La ratio di questa misura sta nel fatto che nella

determinazione da parte di Governo e Parlamento del limite di indebitamento netto per l'anno successivo la spesa farmaceutica pesa per un valore pari alla somma dei due tetti: se, come accade oggi, il risparmio di spesa sulla convenzionata non viene posto a scomputo della spesa per acquisti diretti, il risultato è che, dopo il pay-back, la spesa farmaceutica complessiva risulta ex post inferiore a quella preventivata e il pay-back viene a configurarsi, per la parte corrispondente al mancato scomputo del risparmio realizzato nella convenzionata, come una entrata di bilancio che va a copertura di altre spese pubbliche diverse dalla farmaceutica.

La seconda misura che può correggere in parte l'uso improprio del pay-back come forma di tassazione implicita, consiste nell'attribuirlo per ogni Regione a riduzione entro il silos della sua spesa farmaceutica, in modo che non si configuri come un'entrata ex post (extra bilancio preventivo) nelle contabilità delle amministrazioni che, come abbiamo visto sopra, possono oggi allocarla in modo discrezionale a copertura di altre spese sanitarie.

Oltre a queste due misure, e tenendo conto che la dimensione dello sfondamento della spesa farmaceutica per acquisti diretti sta arrivando ai livelli insostenibili che abbiamo evidenziato sopra alla fine del primo capitolo, sarebbe ora di prendere atto della realtà e ridefinire i tetti annualmente sulla base della spesa storica e delle previsioni sull'ingresso di nuove AIC nei periodi successivi. Direzione impostata nella Legge di Bilancio 2021, che ha previsto una rimodulazione dei tetti di spesa per l'anno in corso (acquisti diretti 7,85% del FSN, convenzionata 7%) e la possibilità di ulteriori revisioni dal 2022 in avanti in funzione dei trend di spesa e dei fabbisogni (comma 475 e 476), entrambi vincolati al pagamento di un importo fisso di ripiano relativo al 2018 e al 2019.

Inoltre, abbiamo visto gli effetti distorsivi delle gare a lotto unico e con unico vincitore, che producono il risultato paradossale di consolidare con una procedura a evidenza pubblica situazioni di monopolio territoriale che peggiorano la situazione per i

cittadini che acquistano i medicinali in farmacia e creano la prospettiva di futuri rialzi di prezzo a scapito delle stesse strutture sanitarie. E' urgente superare questo tipo di gare con procedure che facciano riferimento ad accordi quadro e a una pluralità di possibili vincitori, in modo da tutelare realmente la concorrenzialità presente e futura del mercato.

Infine, ed è tema fondamentale per arrivare all'assetto a regime che abbiamo tratteggiato sopra, va avviata subito la costruzione di un sistema informativo adeguato a sostenere la nuova governance farmaceutica (vi torneremo sopra meglio nel capitolo VI).

Al riguardo non partiamo da zero: il nostro SSN è (forse assieme a quello Canadese) il sistema nazionale meglio attrezzato sul piano della disponibilità dei dati per poter affrontare un cambio di paradigma. Oltre ai dati sanitari di un sistema nazionale (pur con le differenziazioni territoriali) su una popolazione comunque molto ampia, abbiamo un sistema di registri farmaceutici tra i più strutturati e numericamente rilevanti a livello mondiale e abbiamo istituzioni nazionali di previdenza e assicurazione infortuni che detengono un patrimonio straordinario di informazioni.

E' fondamentale però rilevare che gli obiettivi, le metriche e i criteri di elaborazione di questo patrimonio di informazioni dovrebbero essere condivisi e riconosciuti da tutti gli attori del sistema, poiché si tratta di coinvestire. E' necessario cioè condividere un Sistema di previsione e *real world evidence* che coinvolga l'insieme dei sistemi di rimborso pubblici e privati, dell'industria e dei trials clinici, dei centri di cura, della medicina di base. Considerando dati che consentano di monitorare gli elementi utili per valutare efficacia e *outcome*, in *real world evidence*, collegabili ai percorsi e ai risultati clinici e alle loro ricadute assistenziali, oltre ai dati amministrativi.

In tal senso il Recovery Fund potrebbe essere l'occasione per dare corpo e gambe ad un grande progetto di collaborazione pubblico-privato e ad una piattaforma nazionale tematica, a partire dal lavoro già impostato nell'ambito della DG per la

programmazione sanitaria del Ministero della Salute. Ferme restando la proprietà e la riservatezza dei dati e delle basi di dati.

3. In conclusione: modifiche normative e messe a punto regolatorie

Abbiamo visto nei paragrafi precedenti quali passaggi siano necessari per curare la transizione dall'assetto attuale - con i suoi effetti negativi sui tre versanti della tutela della salute dei cittadini, del controllo effettivo della spesa pubblica, del funzionamento del mercato – alla configurazione della governance regolatoria auspicabile a regime. Alcuni di questi passaggi richiedono modifiche della normativa primaria, altri la messa a punto della prassi regolatoria.

Così, per quanto riguarda la transizione da realizzare nella governance della spesa convenzionata, che come abbiamo visto presenta un assetto in linea di principio corretto, si tratta essenzialmente di procedere a eliminare le superfetazioni posticce rispetto a quanto prescritto dalla Legge 222 del 2007 attraverso:

- un'azione di pulizia e semplificazione della cassetta degli attrezzi del regolatore, in particolare procedendo al superamento definitivo del ricorso ai tetti di prodotto che costituiscono una bardatura eccessiva, che comprime l'evoluzione terapeutica nell'uso dei prodotti e la concorrenza tra le imprese; né essa offre alcun contributo al contenimento della spesa complessiva, per il quale è più che sufficiente la combinazione di tetto aggregato, pay back e *budget* aziendali prevista dalla 222;
- un intervento legislativo che disponga con norma primaria il superamento dei prontuari farmaceutici regionali e l'estensione diretta del prontuario nazionale a tutte le Regioni, col duplice effetto di garantire il principio costituzionale

dell'uguale diritto alla salute per tutti i cittadini italiani e di superare segmentazioni anacronistiche del mercato riunificandolo a livello nazionale.

- un intervento amministrativo che vincoli le Regioni a una allocazione corretta dei farmaci nei due canali, convenzionata e acquisti diretti, in particolare evitando che farmaci tipicamente territoriali siano indirizzati alla prescrizione da parte degli specialisti e alla dispensazione tramite il canale degli acquisti diretti.

Per quanto riguarda poi la spesa per acquisti diretti, dove l'assetto di governance a regime è molto lontano dall'assetto attualmente in essere, gli interventi necessari ad avviare la transizione, in aggiunta a quelli sopra richiamati per la convenzionata ossia l'eliminazione dei tetti di prodotto e la generalizzazione del prontuario farmaceutico nazionale, sono:

- prevedere con norma primaria la compensazione, ai fini del calcolo del pay-back, tra tetto della convenzionata e tetto per gli acquisti diretti, in modo da garantire che le risorse destinate alla farmaceutica non siano alla fine deviate a copertura di altre spese; un primo passo in questa direzione, come abbiamo visto, è stato compiuto con la Legge di Bilancio 2021;
- sempre con norma primaria disporre che il pay-back sia attribuito ad ogni Regione in riduzione della spesa farmaceutica e non come entrata extra bilancio preventivo, con l'effetto virtuoso per la finanza pubblica di evitare che le Regioni utilizzino il pay-back per la copertura di spese eccedenti il preventivo;
- con atto di indirizzo dei Ministri della Salute e dell'Economia o, se necessario, con norma primaria disporre che le gare per l'acquisto di farmaci da parte delle strutture sanitarie debbano prevedere più di un vincitore, con il quale stilare un accordo quadro di fornitura, in modo da tutelare la concorrenzialità presente e futura del mercato;

- con atto amministrativo dei Ministri della Salute e dell'Economia e utilizzando anche le risorse di Next Generation EU, avviare la costruzione di un sistema informativo omogeneo a livello nazionale e adeguato a sostenere la nuova governance farmaceutica attraverso metodologie di previsione e *real world evidence* che coinvolga l'insieme dei meccanismi di rimborso pubblici e privati, dell'industria e dei trials clinici, dei centri di cura, della medicina di base.

CAPITOLO IV

INNOVAZIONE FARMACEUTICA E MODELLI PREZZO-RIMBORSO:

UN CONFRONTO EUROPEO

1. Premessa

Nel tracciare nel capitolo precedente le linee di riforma della governance della spesa per acquisti diretti, abbiamo descritto una situazione cui tendere a regime caratterizzata da una remunerazione delle strutture sanitarie basata interamente sulle prestazioni erogate nel quadro di un rigoroso *enforcement* del vincolo di bilancio. E abbiamo visto che per raggiungere questo assetto è necessario costruire un sistema di valutazione del contributo che ogni specifico servizio fornito dalla struttura sanitaria apporta al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) in cui il paziente viene collocato. Ogni PDTA sarà a sua volta la composizione di diversi passaggi costituiti ognuno da una prestazione che andrà valutata e remunerata in funzione del mix di fattori che danno vita alla prestazione stessa: lavoro, dispositivi medici e farmaci somministrati all'interno dell'ospedale; farmaci e dispositivi utilizzati a valle della dimissione dall'ospedale quali step ulteriori del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Parte integrante di questo sistema devono essere allora metodologie di valutazione economica e quindi di *pricing* e rimborso del farmaco in funzione dell'apporto che esso fornisce in termini di efficacia terapeutica e di costi evitati all'interno del complessivo PDTA.

Il tema è particolarmente complesso quando il farmaco che deve essere valutato ha un contenuto molto avanzato di innovazione, come quelli che rientrano nella classe ormai correntemente indicata con l'acronimo inglese ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products). E' una tematica che da qualche anno si sta imponendo all'attenzione dei regolatori nazionali a causa del ritmo che è andata assumendo

l'innovazione farmaceutica connessa con nuove terapie avanzate³. Assistiamo così a diversi tentativi di correggere il modello tradizionale per incorporare nel *pricing* prima di tutto considerazioni di *cost-effectiveness evaluation*, che possono essere accompagnate da una valutazione del beneficio clinico di uno stesso farmaco in differenti indicazioni terapeutiche e da schemi di rimborso diversi dal pagamento dose per dose nel corso della terapia⁴. L'obiettivo è quello di contemperare un adeguato incentivo all'innovazione per le imprese con l'esigenza di assicurare la disponibilità più ampia possibile per i pazienti, nel rispetto della sostenibilità di bilancio per il soggetto che sopporta l'onere del finanziamento.

In questo capitolo passeremo in rassegna le problematiche principali poste dai processi di innovazione farmaceutica in atto e le modalità con cui queste vengono gestite dai regolatori europei, e quindi nel quadro di sistemi sanitari in cui il rimborso dei medicinali è, in quota più o meno ampia, a carico dei bilanci pubblici.

2. La nuova frontiera e le sfide che ne derivano

Le principali innovazioni che sono andate emergendo in questi anni riguardano⁵:

- la medicina curativa, che va dalle terapie geniche e cellulari in oncologia al trattamento risolutivo dell'epatite C;
- le terapie mirate (*targeted therapies*), che implicano sempre più l'uso di uno stesso farmaco per diverse indicazioni terapeutiche o in combinazione con altri;

³ Cfr. Pammolli F., Righetto L., Abrignani S., Pani L., Pelicci P.G., and Rabosio E., *The Endless Frontier? The Recent Upsurge of R&D Productivity in Pharmaceuticals*, Working Paper, 2019.

⁴ Cfr. per esempio Cole A., Towse A., Lorgelly P., Sullivan R. (2018), *Economics of Innovative Payment Models Compared with Single Pricing of Pharmaceuticals*, OHE Research Paper 18, 4.

⁵ Cfr. EFPIA, *Novel pricing and payment models: New solutions to improve patient access*, July 2020 e, per un ampio approfondimento sulle nuove terapie oncologiche, Hofmarcher T., Bradvik G., Svedman C., Lindgren P., Jonsson B., Wilking N., *Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines*, IHE Report 2019:7, Lund, Sweden.

- i nuovi trattamenti per le malattie croniche, in particolare per quelle neurodegenerative (sclerosi multipla, Alzheimer, ecc.).

Si tratta di innovazioni farmaceutiche che determinano avanzamenti terapeutici che spiazzano l'approccio tradizionale del rimborso a dose e del *pricing* non riferito a costo-efficacia e alle diverse indicazioni terapeutiche possibili per uno stesso farmaco, approccio tradizionale che peraltro può restare valido per i farmaci che non incorporano questo tipo di innovazione. Le sfide principali che derivano da questi avanzamenti terapeutici si possono riassumere in sfide per la valutazione e il *pricing* e sfide per i meccanismi di rimborso e la sostenibilità finanziaria.

Tra le prime, l'incertezza riguardo ai reali benefici clinici, sia in termini di rilevanza che di durata dei risultati terapeutici: la portata effettiva dei miglioramenti di lungo termine che possono essere determinati per esempio dagli ATMP spesso non viene catturata dai *trials* clinici condotti prima della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e questo condiziona la possibilità di una valutazione corretta *ex ante* del farmaco.

Come pure, rilevanti problemi di corretta costruzione del *pricing* sorgono nel caso di impieghi multipli di un farmaco per diverse indicazioni terapeutiche o di combinazioni tra farmaci nell'ambito di una medesima terapia con un beneficio clinico complessivo che in linea generale differisce dalla somma dei benefici dei farmaci nel loro utilizzo monoterapeutico. In questi casi l'assegnazione al farmaco di un unico prezzo a dose (*product-based pricing*) può non essere in grado di massimizzare la platea dei pazienti curati e di incentivare correttamente l'innovazione, riducendo contemporaneamente al minimo il costo per il sistema sanitario⁶.

Tra le sfide per i meccanismi di rimborso e la sostenibilità finanziaria, è di particolare rilievo quella che deriva dalla difficoltà per il sistema sanitario nel

⁶ In alcuni casi, inoltre, una negoziazione tra regolatore e impresa che privilegi l'indicazione più performante, oltre a non minimizzare il costo per il sistema sanitario, può comportare un accesso ritardato alle cure se la più performante non è anche la prima che viene autorizzata.

fronteggiare attraverso il pagamento in unica soluzione (*one-off payment*) il prezzo delle medicine curative: nel caso per esempio di terapie geniche o cellulari, a fronte di una somministrazione concentrata a inizio cura, si producono benefici clinici che si estendono nel tempo e implicano risparmi di altre spese sia per servizi sanitari che per altri servizi assistenziali.

Più in generale, le innovazioni farmaceutiche e terapeutiche in atto – e quelle che si prospettano ancor più nel prossimo futuro - tendono a impattare su bilanci pubblici da tempo sotto stress, portando così una sfida molto rilevante alla sostenibilità finanziaria dei meccanismi di rimborso.

Le modalità con cui le agenzie di regolazione europee cercano di affrontare queste sfide sono diverse e vanno dai tentativi di costruzione del *pricing* basati su analisi di costo-efficacia (*value-based pricing*) ai primi tentativi di differenziazione del prezzo in relazione alle diverse indicazioni terapeutiche in cui il medesimo farmaco può essere utilizzato (*indication-based pricing* o IBP), dai meccanismi di rimborso scaglionati nel tempo a quelli condizionati a qualche forma di ripartizione del rischio tra Servizio sanitario e impresa produttrice.

Spesso, le innovazioni sul fronte delle metodologie di *pricing* si sposano con innovazioni nei meccanismi di rimborso in modo da migliorare sia la sostenibilità finanziaria che la stessa valutazione del farmaco. Per esempio, nel caso di forte incertezza del regolatore rispetto a rilevanza e durata dei benefici clinici, un meccanismo di rimborso *outcomes-based*, in funzione cioè dei risultati terapeutici realmente ottenuti dal farmaco una volta ammesso alla commercializzazione, può aiutare ad aggiustare il prezzo complessivamente pagato dal Servizio sanitario nazionale al valore terapeutico effettivo. In altri termini, la raccolta di dati di *real world evidence* può consentire di correggere il prezzo complessivamente pagato rispetto a quanto inizialmente stabilito in base alle sole risultanze dei *trials* clinici.

Questi processi di aggiustamento del valore negoziato in partenza tra impresa e regolatore condotti sulla base delle rilevazioni di *real world evidence* sono poi di grande importanza quando, attraverso la prassi medica e la ricerca incrementale sull'utilizzo di un farmaco, emergono ulteriori indicazioni terapeutiche per le quali impiegare il farmaco o combinazioni in cui esso può utilmente entrare con altri farmaci in specifiche terapie.

In sintesi, sul fronte delle metodologie di prezzo si sta avanzando, in modo peraltro ancora parziale e incerto, verso modelli di costo-efficacia declinati in vario modo e a tentativi di una loro applicazione anche per operare differenziazioni di prezzo del medesimo farmaco in funzione di eventuali diverse indicazioni terapeutiche o di utilizzi combinati con altri farmaci. Sul fronte dei meccanismi di rimborso, prendono sempre più spazio accordi di rimborso condizionato che operano forme di *risk-sharing* tra regolatore e impresa.

E' un processo di evoluzione regolatoria che incontra diversi ostacoli che variano da Paese a Paese nella loro rilevanza. I più importanti, su cui torneremo nel Capitolo VI successivi, riguardano:

- la carenza di una infrastruttura statistica adeguata a migliorare la base conoscitiva per la fissazione del prezzo in relazione a considerazioni di costo-efficacia e per l'adozione di meccanismi di rimborso *outcomes-based* che consentano una corretta ripartizione del rischio;
- la relazione che lega la possibilità di adottare i nuovi modelli di prezzo e rimborso a cambiamenti da realizzare nel modo in cui il Servizio sanitario nazionale è organizzato, come per esempio la remunerazione delle strutture a prestazione e la collocazione del farmaco nel complesso dei fattori che concorrono al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale.

E' su questo insieme di elementi che le autorità di regolazione europee si stanno misurando.

3. I percorsi in atto nei principali Paesi europei

In linea di principio, nei diversi Paesi i farmaci innovativi vengono processati dalle agenzie di regolazione nell'ambito di procedure predefinite comuni a tutti i farmaci. Una volta stabilito il grado di innovatività che viene attribuito al farmaco, possono esserci differenziazioni sia nelle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, con percorsi più rapidi per quelli a maggior tasso di innovatività e di maggior rilievo dal punto di vista delle priorità del Servizio sanitario nazionale, sia nelle metodologie di prezzo da applicare, dove quelle di costo-efficacia, complementate eventualmente da forme di *indication-based pricing*, vengono utilizzate – peraltro ancora in forme iniziali – principalmente per la valutazione dei farmaci a più alta innovatività.

Inoltre, l'ingresso nell'utilizzo ospedaliero di un ATMP con prezzo più alto può determinare, in assenza per l'ospedale di equivalenti costi interni evitati nel medesimo arco di tempo in cui il farmaco viene impiegato, problemi significativi di bilancio. Per fronteggiarli vengono adottati, in forme diverse da Paese a Paese, meccanismi di finanziamento addizionale per rendere sostenibile l'ingresso dei farmaci innovativi.

Guardando ai cinque Paesi che costituiscono i mercati sanitari di maggior consistenza – Germania, Francia, Italia, Regno Unito e Spagna – osserviamo gradi di avanzamento diversificati a seconda delle problematiche da affrontare⁷. In linea

⁷ Cfr. Per esempio Jorgensen J. and Kefalas P., *Reimbursement of Licensed Cell and Gene Therapies across the Major European Healthcare Markets*, Journal of Market Access & Health Policy, 2015, 3.

generale, è il Regno Unito il Paese dove le metodologie di *pricing* basate su indicatori di costo-efficacia appaiono più consolidate nella normativa e nella prassi regolatoria, mentre è l'Italia quello in cui, grazie alla diffusione dei registri, si sono maggiormente sperimentate forme di rimborso *outcomes-based* e di finanziamenti aggiuntivi.

Regno Unito

Cominciamo con le procedure di prezzo-rimborso utilizzate per gli ATMP in Gran Bretagna. Il NICE (National Institute for Health and Care Excellence) utilizza, per i medicinali che sottopone al Technology Assessment (TA), la metodologia di valutazione basata sul costo-utilità, ossia una analisi di costo-efficacia in cui i risultati sono misurati in termini di QALYs (Quality Adjusted Life Years)⁸.

Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) è calcolato come differenza di costo tra il nuovo trattamento da valutare e quello già normalmente praticato (SOC, ossia Standard of Care) rapportata alla differenza tra i QALYs corrispondenti. Solo risultando l'ICER inferiore a un certo valore-soglia, che può differire a seconda delle patologie da curare, il nuovo trattamento viene considerato costo-efficace.

Per malattie caratterizzate da un elevato *disease-burden*, il NICE colloca il farmaco e il trattamento corrispondente nel programma cosiddetto HSTE (Highly Specialised Technology Evaluation), per il quale l'eventuale superamento del valore-soglia non impedisce necessariamente che il farmaco sia raccomandato dal NICE per la sua adozione da parte del National Health Service (NHS).

Per gli altri farmaci, il NICE fornisce valutazioni che possono aiutare le decisioni del NHS ma senza essere per esse vincolanti.

In ogni caso, nel Regno Unito ogni impresa stabilisce liberamente i prezzi dei suoi prodotti sotto il vincolo regolatorio di un limite al tasso di rendimento complessivo

⁸ Le analisi del NICE e le decisioni che sulla base di esse assume il National Health Service inglese influenzano in qualche misura quanto a loro volta fanno i Servizi sanitari di Scozia, Galles e Irlanda del Nord, che restano però autonomi anche nelle procedure di prezzo e rimborso dal NHS inglese.

del suo portafoglio. Ma i prezzi così liberamente fissati non sono necessariamente i prezzi che vengono rimborsati dal NHS, in particolare proprio nel caso dei farmaci a maggior contenuto di innovazione per i quali vale la procedura di valutazione sopra indicata: nei casi in cui il NICE non dà una valutazione di costo-efficacia sufficiente, l'impresa può proporre una riduzione di prezzo o una procedura di rimborso *outcomes-based* per migliorare la *cost-effectiveness* della terapia.

Infine, la remunerazione degli ospedali è basata su un sistema di tariffe che fanno riferimento agli Healthcare Resource Groups (HRG), concettualmente analoghi ai DRG. Per sostenere gli ospedali nell'introduzione di ATMP ad alto costo, è previsto che questi, una volta autorizzati, siano acquistati da servizi specializzati e finanziati al di fuori degli HRG, in particolare quando sono destinati a essere utilizzati in un numero limitato di centri e finalizzati a limitate popolazioni di pazienti.

Francia

Un utilizzo più circoscritto delle valutazioni di costo-efficacia, rispetto al Regno Unito, caratterizza il sistema francese.

La Commissione Trasparenza, che è parte dell'Autorità Nazionale per la Salute, esamina l'efficacia clinica e la sicurezza del farmaco fornendo la valutazione del "beneficio effettivo" e del "beneficio effettivo incrementale" rispetto a un farmaco comparatore. Il primo indicatore serve al sistema di Sicurezza Sociale per stabilire la quota rimborsabile del prezzo, il secondo è utilizzato dal Comitato Prezzi del Ministero della Salute per negoziare il prezzo massimo di rimborso con l'impresa produttrice.

Per le terapie a minor beneficio addizionale il Comitato Prezzi basa la contrattazione su prezzi di comparazione in vigore sul mercato interno. Per quelle invece che determinano miglioramenti sostanziali nel beneficio clinico, il Comitato procede utilizzando come *benchmark* i prezzi in vigore nei principali Paesi europei. Inoltre, per i farmaci a più alto beneficio clinico incrementale e con impatto finanziario

più elevato l'analisi di *benchmark* viene condotta con riferimento anche a valutazioni di costo-efficacia. Infine, per gli ATMP impiegati principalmente in sede ospedaliera, il loro inserimento nel formulario è deciso dal Comitato interno costituito in ogni ospedale.

Infine, in Francia si fa ampiamente ricorso a meccanismi di rimborso basati su accordi di tipo prezzo/volume per ridurre l'incertezza circa l'impatto di bilancio di un nuovo farmaco, definendo riduzioni di prezzo successive al superamento di determinate soglie di volumi di vendita. Come pure sono ampiamente utilizzati sistemi di sconto (*rebate*) soprattutto nel caso di farmaci per i quali la valutazione costo-efficacia risulta piuttosto incerta.

Per sostenere poi l'introduzione nella pratica ospedaliera di farmaci ATMP, il Ministero della Salute decide le terapie che possono essere escluse dal pagamento a DRG, cui sono sottoposti gli ospedali, e che vanno finanziate con fondi specificamente dedicati. E' una esclusione riservata solo alle terapie a più alto costo e a più alta innovatività.

Germania

In Germania il ruolo dell'analisi costo-efficacia è probabilmente anche più limitato: prevale una combinazione di valutazioni di beneficio clinico e di valutazioni di sostenibilità finanziaria per i fondi assicurativi sanitari che effettuano il rimborso dei farmaci.

La procedura prende avvio, per le nuove terapie, con il cosiddetto *early clinical benefit assessment* effettuato dal Joint Federal Committee con il supporto dell'Institute for Quality and Efficiency in Healthcare. Si tratta di una valutazione relativa dell'efficacia della nuova terapia rispetto a una terapia di comparazione appropriata. Sulla sua base, la National Association of Statutory Health Insurance Funds contratta con l'impresa produttrice il prezzo di rimborso che sarà poi applicato dai fondi sanitari

rappresentati dall'Associazione: la negoziazione ha come riferimento fondamentale l'impatto sui bilanci dei fondi, mentre le considerazioni di costo-efficacia giocano un ruolo più limitato.

Dopo l'immissione in commercio di un farmaco innovativo, si ha un intervallo di 12 mesi entro il quale devono completarsi la valutazione del beneficio clinico e la negoziazione del prezzo: per tutto questo periodo, il prezzo è fissato liberamente dall'impresa produttrice e solo al termine dei 12 mesi si applica il prezzo contrattato, che viene considerato a quel punto come il tetto del prezzo rimborsabile.

Nei casi in cui sia stato riconosciuto un beneficio clinico addizionale ma non si sia raggiunto un accordo sul prezzo in sede negoziale, si fa ricorso a una procedura di arbitraggio basata su un prezzo di riferimento costruito su un insieme di Paesi europei.

In conclusione, tradizionalmente in Germania prevale un'analisi economica centrata sull'impatto che la nuova terapia è destinata ad avere sul bilancio dei fondi sanitari che sono chiamati a sopportare l'onere del rimborso.

Per sostenere poi gli ospedali nell'introduzione di ATMP ad alto costo, la Germania prevede due meccanismi: il primo è un meccanismo intermedio, il cosiddetto NUB, che copre - con oneri che vengono negoziati tra ospedale e fondi sanitari - i costi aggiuntivi di un farmaco innovativo nei primi due anni dopo l'immissione in commercio, ossia per il periodo necessario all'aggiornamento della tariffa del DRG; il secondo, detto ZE, è un sistema di pagamento addizionale che vale al di là dei primi due anni nel caso di farmaci che non possono essere coperti adeguatamente neanche attraverso l'aggiornamento della tariffa del DRG e che sono utilizzati solo in un numero limitato di centri e per una platea limitata di pazienti.

Spagna

Anche in Spagna le analisi di costo-efficacia giocano un ruolo limitato rispetto alle considerazioni sull'impatto di bilancio, ma all'interno di un sistema molto

decentralizzato di autorità sanitarie regionali responsabili del finanziamento e della erogazione delle prestazioni sanitarie alla popolazione e dotate di poteri autonomi di contrattazione con le imprese.

A livello nazionale, le responsabilità di regolazione sono in capo all’Agenzia Spagnola dei Farmaci e dei Prodotti Sanitari che elabora, coinvolgendo anche le Regioni (a turno), il Rapporto sul Posizionamento Terapeutico (RPT) del farmaco, che fornisce la valutazione del beneficio clinico addizionale e l’indicazione della popolazione target. Il RPT costituisce un passaggio chiave per l’immissione in commercio del farmaco ma non è vincolante per le Regioni, che sono autonome nel decidere quali trattamenti includere nei formulari regionali.

A sua volta, il Comitato Interministeriale dei Prezzi dei Farmaci (CIPF) contratta con l’impresa il prezzo massimo di rimborso sul territorio nazionale sulla base di tre documentazioni: il RPT; la domanda presentata dall’impresa che contiene la proposta di prezzo, le previsioni di vendita, i costi di ricerca e sviluppo; il dossier che deve accompagnare la presentazione della domanda e che fornisce i dati clinici, la valutazione di costo-efficacia, l’impatto sul bilancio e il contributo al Pil. Il Comitato utilizza *benchmark* basati sui prezzi di farmaci comparatori in vigore nel mercato spagnolo o, specie per le terapie innovative, quelli in vigore in altri Paesi europei, guardando in particolare al prezzo più basso tra quelli di riferimento.

Sulla base del prezzo massimo definito dal Comitato nazionale, le autorità regionali conducono a loro volta proprie negoziazioni con l’impresa per ottenere riduzioni ulteriori di prezzo. Le metodologie di valutazione e le competenze tecniche variano molto da Regione a Regione, data la carenza di criteri di valutazione definiti e di consenso.

In sintesi, nonostante l’impresa sia tenuta a presentare, insieme con la domanda di autorizzazione all’Agenzia nazionale, un’analisi di costo-efficacia del farmaco proposto, quest’ultima ha un ruolo molto limitato nelle decisioni di prezzo e rimborso.

Nei fatti prevalgono le considerazioni di impatto finanziario che costituiscono il fattore chiave per la definizione del prezzo entro un contesto molto sensibile alle problematiche di costo per le articolazioni regionali del Servizio sanitario.

Inoltre, la Spagna è caratterizzata da un sistema di finanziamento delle attività ospedaliere in cui ogni Regione alloca autonomamente le risorse ai bilanci degli ospedali in funzione del volume di trattamenti registrati in precedenza. Fondi aggiuntivi per finanziare il pagamento di nuove terapie a più alto costo sono assegnati molto di rado. Né vi sono criteri precisi a supporto delle decisioni delle autorità regionali nell'accettazione o meno delle richieste che al riguardo provengano dalle strutture ospedaliere.

Italia

Completiamo questa panoramica dello stato di avanzamento delle procedure di prezzo-rimborso dei farmaci innovativi nei principali Paesi europei con uno sguardo all'Italia. Troviamo qui procedure centralizzate in capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) riguardo all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci, all'ammissione al rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale (SSN) e alla negoziazione dei prezzi e degli schemi di rimborso. Ma si riscontra poi, a valle delle decisioni AIFA, un'ampia autonomia delle singole Regioni in materia di inserimento dei farmaci nei rispettivi prontuari regionali e di negoziazione aggiuntiva di sconti sul prezzo rispetto a quanto negoziato centralmente.

Una peculiarità italiana è la concentrazione nel medesimo soggetto di regolazione, AIFA, sia della funzione di valutazione del beneficio clinico e del grado di innovatività del farmaco che della funzione di negoziazione del prezzo e delle modalità di rimborso. La Commissione tecnico scientifica (CTS) effettua la valutazione dell'efficacia terapeutica dei nuovi farmaci e stabilisce l'ambito di utilizzo ammesso al rimborso (ospedaliero e/o territoriale, specifiche popolazioni di pazienti). Sulla base

delle indicazioni della CTS, il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) negozia prezzo e condizioni di rimborso.

Questo assetto potrebbe facilitare l'evoluzione verso un più consapevole e metodico ricorso a valutazioni di costo-efficacia nel processo di *pricing* e a schemi di rimborso di tipo *outcomes-based*. Sul primo versante i passi avanti appaiono ancora incerti: prevalgono considerazioni di impatto finanziario sui bilanci regionali che inducono negoziazioni finalizzate a ottenere sconti o, come abbiamo visto nei capitoli precedenti, l'accettazione da parte delle imprese di tetti e pay-back sui singoli prodotti per contenerne la ricaduta sulla spesa del SSN.

Sul secondo versante, invece, l'esperienza italiana appare più avanzata di quella di altri Paesi. Il sistema dei registri per i farmaci a maggior contenuto di innovatività consente la raccolta di dati di *real world evidence* che supportano l'adozione di accordi di *risk-sharing* tra autorità sanitarie e imprese produttrici. Tali accordi consentono di gestire meglio l'incertezza derivante da una insufficiente evidenza empirica al momento dell'autorizzazione del farmaco. Riduzioni nel pagamento complessivo per l'utilizzo di un farmaco da parte dei Servizi sanitari regionali possono così essere legati al grado di effettiva risposta della popolazione di pazienti (*payment for performance* o *payment by results*). E questo migliora la sostenibilità di bilancio delle decisioni di prezzo e rimborso dell'AIFA in funzione dell'effettivo beneficio terapeutico del farmaco innovativo come risultante da dati ex post di *real world evidence*.

Il difetto principale del sistema italiano, come già chiarito nei capitoli precedenti, sta nella distorsione causata dall'ingiustificata estensione del meccanismo di pay-back alla spesa per acquisti diretti, dall'introduzione di pay-back specifici di prodotto e dalle decisioni delle singole Regioni circa l'inserimento di un farmaco - e la relativa tempistica - nel formulario regionale, procedimento condizionato moltissimo da mere considerazioni di bilancio. Inoltre, negli ultimi anni gli schemi di rimborso

condizionato sono stati messi in secondo piano, salvo per i farmaci ATMP, in favore di richieste di accordi basati su semplici tagli prezzo. Sarebbe importante, ma su questo torneremo nei prossimi capitoli, ridare spazio ad accordi di *risk-sharing* anche per i farmaci non ATMP, eventualmente su basi nuove e tenendo conto di esigenze di semplificazione, appropriatezza e delle possibilità che nascono dalla digitalizzazione.

Infine, per quanto riguarda il finanziamento addizionale degli ATMP ad alto costo, la singola Regione, che ha le proprie tariffe per DRG, può finanziare pagamenti aggiuntivi rispetto ai DRG valutando le richieste provenienti a questo scopo dalle direzioni ospedaliere. E' un procedimento che implica possibili differenze da Regione a Regione riguardo ai farmaci ammessi all'integrazione. Da rilevare peraltro che dal 2015 sono stati introdotti due fondi nazionali per sostenere il finanziamento addizionale di farmaci innovativi ad alto costo, in particolare un fondo per la cura di patologie non oncologiche (500 milioni per anno dal 2015, fino al 2019 prevalentemente per la cura dell'epatite C) e un fondo per le terapie oncologiche (dal 2017, con una dotazione di 500 milioni per anno).

4. Tirando le somme

In sintesi, gli enti responsabili della governance regolatoria nei diversi Paesi europei stanno cercando di adeguare, specie per i farmaci a più alto contenuto innovativo, le loro metodologie di prezzo e rimborso ai cambiamenti indotti dalle nuove terapie e alle sfide che quei cambiamenti pongono ai sistemi sanitari. Il Regno Unito mostra i maggiori avanzamenti nelle metodologie di *pricing* basate su criteri di costo-efficacia. L'Italia a sua volta mostra i maggiori avanzamenti negli accordi di rimborso di tipo *risk-sharing*, in particolare nella sperimentazione di forme di *outcomes-based*

payment, grazie alla diffusione dei registri, un interessante vantaggio comparato italiano.

Nel complesso, le agenzie di regolazione europee stanno esplorando, in misura maggiore o minore, diverse modalità con cui tener conto nella determinazione dei prezzi di considerazioni di costo-efficacia, mentre appare ancor più di frontiera il cosiddetto *indication-based pricing* da applicare nel caso di più indicazioni terapeutiche di uno stesso farmaco. E, nella negoziazione del rimborso, stanno diffondendosi meccanismi di pagamento scaglionato nel tempo e sistemi di rimborso condizionato.

Dedicheremo perciò il prossimo capitolo a una discussione del significato di principio di queste nuove metodologie alla luce dei loro effetti su incentivi all'innovazione delle imprese, accesso dei pazienti alle cure e sostenibilità finanziaria per il bilancio pubblico.

CAPITOLO V

MODELLI VALUE-BASED: UNA DISCUSSIONE

1. Premessa

Nel capitolo precedente abbiamo visto come le sfide principali che l'innovazione farmaceutica e terapeutica stanno ponendo ai sistemi di governance regolatoria riguardino sia i metodi di valutazione che i meccanismi di rimborso dei farmaci che quell'innovazione incorporano. Si tratta di sfide che sono riconducibili ad alcune caratteristiche che contraddistinguono i farmaci innovativi e in particolare, ma non esclusivamente, i prodotti ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products): incertezza, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, riguardo ai reali benefici clinici, sia in termini di rilevanza che di durata dei risultati terapeutici; molteplicità, che può emergere anche ex post nella prassi medica, di impieghi terapeutici di uno stesso farmaco; utilizzo combinato di più farmaci nell'ambito di una medesima terapia; sostenibilità finanziaria delle terapie che prevedono la somministrazione del farmaco concentrata a inizio trattamento e benefici clinici che si prolungano ben oltre nel tempo.

Abbiamo anche visto come le modalità con cui le agenzie di regolazione europee cercano di affrontare queste sfide vadano dai tentativi di costruzione del *pricing* basati su analisi di costo-efficacia ai primi tentativi di differenziazione del prezzo di un farmaco in relazione alle diverse indicazioni terapeutiche in cui quel farmaco può essere utilizzato, dai meccanismi di rimborso scaglionati nel tempo a quelli condizionati a qualche forma di ripartizione del rischio tra Servizio sanitario e impresa produttrice. L'elemento unificante sta nel tentativo di adottare metodologie di prezzo e rimborso che comincino ad applicare l'approccio basato sul valore attribuibile al farmaco dal punto di vista del miglioramento dei risultati terapeutici (*value-based approach*).

Si tratta di un campo di sperimentazione molto vasto e ancora in larga parte da esplorare. Dedichiamo perciò questo capitolo a una discussione degli aspetti teorici del *value-based approach*, in particolare quelli più rilevanti dal punto di vista della sua concreta applicazione nella prassi regolatoria nell'ambito di sistemi sanitari caratterizzati dal rimborso dei medicinali a carico del bilancio pubblico.

2. Il criterio di valutazione costo-efficacia

Al centro del *value-based approach* troviamo il confronto tra la disponibilità a pagare (*willingness-to-pay*) per un incremento unitario di QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) da parte del sistema sanitario del Paese considerato e il costo del nuovo trattamento rapportato all'incremento di QALYs che si stima esso comporti rispetto a quello già normalmente praticato (SOC, *Standard of Care*). In formula, affinché un nuovo trattamento sia considerato costo-efficace occorre che:

$$[1] \quad W \geq (TC_N - TC_O) / (Q_N - Q_O)$$

dove W indica la *willingness-to-pay* per unità di QALY, TC_N e TC_O rispettivamente il costo complessivo del nuovo e del vecchio trattamento (*Standard of Care*), Q_N e Q_O i QALYs corrispondenti. La [1] ci dice che il nuovo trattamento cui è associato il nuovo farmaco soddisfa il criterio di costo-efficacia quando il rapporto tra incremento di costo e guadagni in termini di QALYs (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*) è inferiore alla *willingness-to-pay* del Servizio sanitario.

Tenendo conto che il costo complessivo TC di un trattamento è la somma di costo del farmaco P e costo delle altre prestazioni sanitarie connesse HC, dalla [1] ricaviamo il medesimo criterio di costo-efficacia espresso come confronto tra il valore del nuovo farmaco V_N corrispondente alla *willingness-to-pay* del regolatore e il prezzo

P_N del nuovo farmaco praticato dall'impresa (nella quantità utilizzata nel corso del trattamento terapeutico):

$$[2] \quad V_N = W \cdot \Delta Q + (P_O + HC_O) - HC_N \geq P_N$$

dove naturalmente ΔQ indica l'incremento $Q_N - Q_O$ negli anni di vita (corretti per la qualità) determinato dal nuovo trattamento rispetto allo *Standard of Care*.

E' questo il valore di riferimento che un regolatore che si ispiri al criterio di costo-efficacia dovrebbe adottare nella negoziazione del prezzo del nuovo farmaco con l'impresa.

Se V_N costituisce il valore-soglia superiore per il prezzo accettabile dal regolatore, vi sarà anche un valore-soglia inferiore accettabile per l'impresa e sarà quello al di sotto del quale l'impresa non copre i costi operativi, ovvero quelli di ricerca e sviluppo – che assumeremo d'ora in poi comprensivi di un tasso di rendimento normale sul capitale investito - e di produzione e distribuzione, nonché tutti gli altri necessari per la disponibilità del farmaco. Indicando con F_R i costi di ricerca e sviluppo⁹ e con $c \cdot q$ i costi di produzione dove, assumendo per semplicità una funzione di costo lineare, c indica il costo di produzione unitario e q il numero atteso di pazienti da curare con il nuovo farmaco, il prezzo accettabile per l'impresa sarà:

$$[3] \quad P_N \geq (F_R/q) + c$$

con q assunto dato in funzione delle aspettative circa l'estensione della platea di pazienti.

Lo spazio di contrattazione tra agenzia regolatoria e impresa sarà quindi pari alla differenza¹⁰ tra V_N e $(F_R/q) + c$: il prezzo P_N di equilibrio contrattuale dipenderà dai rapporti di forza tra regolatore e impresa, che dipenderanno in particolare dall'ampiezza

⁹ Considerati per la parte del costo complessivo di ricerca e sviluppo che l'impresa carica sulla fornitura del farmaco al Servizio sanitario del Paese considerato.

¹⁰ Si assume qui una differenza positiva. Nel caso in cui i costi complessivi dell'impresa fossero superiori alla *willingness-to-pay* del regolatore, non vi sarebbe alcuno spazio possibile di contrattazione e il farmaco non sarebbe ammesso al rimborso.

del mercato cui la contrattazione fa riferimento e dal grado di concorrenza potenziale derivante dalla capacità innovativa dei *competitor* dell'impresa. Possiamo concludere che il prezzo risultante dalla negoziazione risulterà tanto più vicino al prezzo minimo accettabile per l'impresa, e quindi tanto più conveniente per il sistema sanitario, quanto più ampio il mercato e quanto più pressante la concorrenza potenziale.

3. Il problema dell'incertezza e le risposte per una corretta valutazione

Le problematiche principali che l'agenzia di regolazione si trova a dover affrontare nella contrattazione di farmaci a forte innovatività, come gli ATMP, sono connesse alla più elevata incertezza circa gli effettivi risultati terapeutici che deriveranno dal trattamento: in molti casi, specie (ma non solo) per i farmaci curativi come quelli associati alle terapie geniche e cellulari, i *trials* clinici condotti dall'impresa prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio non sono sufficienti per catturare adeguatamente rilevanza e durata dei benefici attesi, in quanto questi si estendono su un arco di tempo più lungo di quello che i *trials* possono incorporare e possono anche consistere nella completa guarigione del paziente.

Guardando alla formula [2], questo tipo di incertezza riguarda in primo luogo l'incremento atteso negli anni di vita (corretti per la qualità) ΔQ ma può riguardare anche il costo HC che sarà effettivamente sopportato per le altre prestazioni sanitarie nonché la possibile disponibilità futura di trattamenti ancora più avanzati che renderebbero terapeuticamente superato il farmaco oggetto di valutazione. Gli strumenti che stanno emergendo dal dibattito in corso per gestire questo tipo di problemi investono sia le modalità di stima delle variabili che compaiono nella [2] (o nella equivalente [1]), sia la scelta del meccanismo di rimborso.

Per la stima delle variabili vengono avanzate tre proposte principali¹¹. Prima di tutto due correzioni, una in aumento e l'altra in riduzione, per il calcolo dell'incremento atteso nei QALYs. Quella in aumento prende atto del fatto che, nel caso di terapie curative che portino alla completa guarigione del paziente, l'aspettativa di vita della quota di pazienti per i quali la terapia ha successo ritorna verso valori simili a quelli della popolazione in generale e questo modifica la funzione di sopravvivenza rispetto a quella comunemente adottata nell'ambito dei *trials* clinici. L'Istituto svedese di economia sanitaria (IHE) ha proposto per esempio una funzione di sopravvivenza "mista" che, catturando l'effetto della terapia curativa sull'aspettativa di vita, riduce il valore dell'indicatore ICER che compare al termine di destra della [1], o equivalentemente innalza il valore V_N risultante dalla [2], e quindi migliora la *cost-effectiveness* del farmaco oggetto di valutazione¹².

La correzione in riduzione consiste nell'applicare agli anni di vita guadagnati con la nuova terapia un tasso di sconto più alto (maggiore del tasso di interesse usualmente utilizzato) per tener conto del possibile arrivo sul mercato di trattamenti innovativi di seconda generazione che renderebbero superato anzitempo il farmaco oggetto di valutazione. In questo caso, il tasso di sconto serve a ridurre il valore dell'indicatore ΔQ che rappresenta l'incremento atteso negli anni di vita (corretti per la qualità), innalzando quindi il rapporto incrementale costo-efficacia ICER o, equivalentemente, riducendo il valore del farmaco V_N e quindi rendendo più stringente la condizione da rispettare affinché il farmaco soddisfi il criterio di costo-efficacia.

La terza proposta di correzione della stima delle variabili di valutazione del farmaco implica una modifica in aumento della *willingness-to-pay*, e quindi del valore

¹¹ Cfr. per esempio le indicazioni contenute nel cap. 5 di Hofmarcher T., Bradvik G., Svedman C., Lindgren P., Jonsson B., Wilking N., *Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines*. IHE Report 2019:7. IHE: Lund, Sweden.

¹² Cfr. Persson U., Olofsson S., Althin R., Fridhammar A., *Vardering och betalning for avancerade terapilakemedel (ATMP) [Valuation and payment for advanced therapy medicinal products (ATMP)]*. IHE Rapport 2019:1. IHE: Lund Sweden.

V_N del farmaco per il sistema sanitario, al fine di tener conto di una peculiarità delle terapie curative: quando una terapia riconduce l'aspettativa di vita del paziente a quella generale della popolazione significa che sta eliminando il rischio di morte per la patologia contratta dal paziente stesso. In generale, il comportamento osservato delle autorità sanitarie segnala un particolare apprezzamento di un simile risultato, ovvero un aumento della *willingness-to-pay* del sistema sanitario. Di conseguenza, la proposta consiste nell'applicare un *risk-elimination premium* all'indicatore generale di *willingness-to-pay*, elevando quindi nella [1] il valore di W e nella [2] il valore di V_N , così da facilitare il rispetto del criterio di costo-efficacia.

Fin qui gli interventi sulle variabili di stima della [2] (o della equivalente [1]). Ma anche la scelta del meccanismo di rimborso può aiutare a fronteggiare l'incertezza circa dimensione e durata dei risultati clinici di un farmaco innovativo. Un meccanismo semplice di contenimento dell'incertezza circa gli oneri per il Servizio sanitario è costituito dagli accordi prezzo/volume: in tal caso, se il numero di pazienti per i quali il farmaco si dimostra efficace nella pratica medica supera ex post il valore atteso q che compare nella [3], il prezzo per i pazienti aggiuntivi può scendere al livello del costo unitario di produzione c , in quanto le spese di ricerca e sviluppo F_R risultano già coperte dal rimborso dei primi q pazienti.

Un meccanismo di rimborso più potente nel gestire l'incertezza è quello degli accordi di *risk-sharing* tra regolatore e impresa del tipo *outcomes-based payment*. In questo caso, il pagamento del farmaco da parte del Servizio sanitario viene scaglionato nel tempo e condizionato ai risultati effettivamente conseguiti dalla nuova terapia: per esempio in termini di quota di pazienti *responder* sul totale dei pazienti trattati e in termini di anni di vita da loro effettivamente guadagnati. Un meccanismo di rimborso di questo tipo può anche consentire al regolatore una maggiore disponibilità ad adottare criteri di stima delle variabili che, come nei casi visti sopra del *risk-elimination premium* e della funzione "mista" di sopravvivenza, allentano il criterio di costo-

efficacia: un rimborso condizionato ai risultati riduce notevolmente l'*alea* che il regolatore fronteggia al momento della contrattazione del prezzo con l'impresa fornitrice.

Naturalmente, però, gli schemi di rimborso condizionato possono essere applicati solo se il Servizio sanitario è dotato di un sistema informativo in grado di catturare la *real-world-evidence*, per esempio seguendo il paziente nel corso della terapia e nelle fasi successive: come abbiamo visto nel capitolo precedente, l'Italia gode qui di un vantaggio comparato derivante dall'uso ormai piuttosto consolidato dei registri, ma manca ancora un sistema di statistiche omogeneo e coerente su scala nazionale. Su questo tema torneremo nel prossimo capitolo.

Al di là dei meccanismi di rimborso condizionato, schemi di pagamento scaglionati nel tempo consentono in ogni caso di rendere finanziariamente più sostenibile per il Servizio sanitario la spesa per i farmaci innovativi, specie quando si ha a che fare con terapie che prevedono la somministrazione del farmaco concentrata nella fase iniziale e i suoi benefici clinici molto prolungati nel tempo. Naturalmente, anche le imprese internalizzeranno nella fase della negoziazione questi schemi, scontando la distribuzione nel tempo dei pagamenti in relazione all'orizzonte temporale di riferimento.

Infine, un ulteriore strumento per rendere gestibile per le strutture sanitarie l'ingresso di farmaci che, come nelle terapie curative e cellulari, implicano trattamenti di tipo *one-off*, è quello di prevedere fondi specificamente dedicati a integrare i budget ospedalieri al fine di consentire loro di sostenerne l'onere. Abbiamo visto nel capitolo precedente che diversi Paesi, tra cui l'Italia, hanno introdotto fondi aggiuntivi per il finanziamento dei farmaci a maggior tasso di innovazione.

4. Il *pricing* nel caso di indicazioni multiple

Una caratteristica ulteriore di molti dei farmaci innovativi (ATMP ma non solo) approvati dalle agenzie di regolazione negli ultimi anni è quella di essere efficaci in una pluralità di indicazioni terapeutiche o di veder rafforzata la propria efficacia terapeutica attraverso l'utilizzo in combinazione tra loro. In questi casi si pone il problema regolatorio se sia preferibile, rispetto alla pratica tradizionale di un unico prezzo per ogni farmaco (*product-based pricing*), l'adozione di prezzi diversificati per uno stesso farmaco nei suoi diversi utilizzi o per il suo impiego isolato o in combinazione con altri.

Il dibattito di questi ultimi anni è ruotato intorno alla domanda se la diversificazione del prezzo migliori o meno i risultati economico-sanitari con riferimento a tre aspetti rilevanti: accesso dei pazienti alle cure, controllo della spesa per il bilancio pubblico, stimolo all'efficienza e all'innovazione delle imprese¹³. Proporremo qui di seguito un semplice modello teorico che consente di argomentare come la risposta alla domanda sia positiva con riferimento a tutte e tre le dimensioni rilevanti del problema.

Assumiamo per semplicità che il nuovo farmaco si presti a essere utilizzato in due indicazioni terapeutiche diverse – che indichiamo con i pedici 1 e 2 - cui

¹³ Il tema viene proposto all'attenzione degli studiosi da Garrison L.P. Jr, Veenstra D.L., *The economic value of innovative treatments over the product life cycle: the case of targeted trastuzumab therapy for breast cancer*, Value Health, 12(8), 2009 e il saggio seminale che sostiene la superiorità dell'*indication-based pricing* (IBP) rispetto al *product-based pricing* è Bach P. B., *Indication-specific pricing for cancer drugs*, JAMA, 312 (16), 2014. A questo saggio segue la lettera di Messori A., De Rosa M., Pani L., *Alternative pricing strategies for cancer drugs*, JAMA, 313 (8), 2015 che collegano all'IBP la metodologia *outcomes-based* utilizzata in Italia. Una argomentazione contrapposta a quella di Bach viene proposta da Chandra A., Garthwaite C., *The economics of indication-based drug pricing*, New England Journal of Medicine, 377 (2), 2017 e una discussione delle due posizioni si trova in Cole A., Towse A., Lorgelly P., Sullivan R., *Economics of Innovative Payment Models Compared with Single Pricing of Pharmaceuticals*. OHE Research Paper 18/04, 2018, London: Office of Health Economics. Available at: <https://www.ohe.org/publications/economics-innovative-payment-models-compared-single-pricing-pharmaceuticals#overlay-context=publications>. Per una ricostruzione complessiva del dibattito, cfr. Towse A., Cole A., Zamora B., *The Debate on Indication Based Pricing in the U.S. and Five Major European Countries*. 2018, London. Office of Health Economics, Available at: <https://www.ohe.org/publications/debate-indication-based-pricing-us-and-five-major-european-countries>. Infine, un importante sviluppo dell'analisi a sostegno della differenziazione di prezzo si trova in Persson U., Norlin J.M., *Multi-indication and Combination Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals: Opportunities for Improved Health Care through Faster Uptake of New Innovations*, Appl Health Econ Health Policy, 2018, 16(2).

corrispondono due diversi valori $V_{N1} > V_{N2}$ per il sistema sanitario calcolati in base alla [2], ossia:

$$[4] \quad V_{N1} = W \cdot \Delta Q_{N1} + (P_{O1} + HC_{O1}) - HC_{N1} > W \cdot \Delta Q_{N2} + (P_{O2} + HC_{O2}) - HC_{N2} = V_{N2}$$

Assumiamo poi che ai costi comuni di ricerca F_R l'impresa abbia dovuto aggiungere i costi di sviluppo specifici per l'impiego del farmaco nelle due terapie F_{S1} e F_{S2} (dove vale sempre l'ipotesi che i costi di ricerca e sviluppo siano calcolati comprendendovi anche un tasso di rendimento normale del capitale). Affinché il farmaco possa soddisfare il criterio di costo-efficacia nell'ambito della terapia x , occorre che sia almeno soddisfatta la seguente condizione:

$$[5] \quad V_{Nx} \geq (F_{Sx}/q_x) + c$$

dove q_x indica il numero atteso di pazienti da trattare con la terapia x .

Tenendo presente la [5], che è condizione necessaria ma non sufficiente di *cost-effectiveness* per l'impiego del farmaco nella terapia x , possiamo analizzare diversi possibili casi.

Il **primo caso** è quello cui spesso si fa riferimento nella letteratura in quanto corrisponde all'esperienza, abbastanza frequente, in cui il nuovo farmaco viene dapprima sviluppato dall'impresa con riferimento alla terapia a valore più elevato e solo dopo il successo conseguito in questo trattamento viene sviluppato ulteriormente per l'uso nella terapia a minor valore, rivelandosi costo-efficace anche in quest'ultima. Sono in questo caso soddisfatte le seguenti due condizioni:

$$[6] \quad V_{N1} \geq (F_R/q_1) + (F_{S1}/q_1) + c \quad V_{N2} \geq (F_{S2}/q_2) + c$$

Il trattamento 1, quello a maggior valore per il sistema sanitario, è in grado di coprire non solo il proprio costo specifico di sviluppo ma anche per intero i costi di ricerca che, una volta individuato anche il secondo tipo di utilizzo del farmaco, diventano costi comuni per ambedue i trattamenti. Il trattamento 2, a sua volta, si rivela costo-efficace

in quanto il suo valore copre almeno i suoi costi specifici e può contare sul fatto che i costi comuni di ricerca sono comunque coperti grazie all'elevato valore terapeutico del trattamento 1.

La soluzione che riduce al minimo la spesa, massimizzando il surplus del Servizio sanitario che assumiamo rappresentativo del surplus della collettività, e al tempo stesso fornisce i corretti segnali di prezzo alle strutture sanitarie che utilizzano il farmaco e alle imprese produttrici che investono in innovazione, sarà una diversificazione del prezzo tra i due trattamenti che soddisfi insieme le seguenti due condizioni:

$$[7] \quad P_{N1} \cdot q_1 + P_{N2} \cdot q_2 = F_R + F_{S1} + F_{S2} + c \cdot (q_1 + q_2) \quad P_{N1} = (V_{N1}/V_{N2}) \cdot P_{N2}$$

dove la prima equazione corrisponde alla condizione di minima spesa per il Servizio sanitario compatibile con il minimo ricavo accettabile per l'impresa e la seconda segnala che, nella copertura dei costi comuni di ricerca, il prezzo del farmaco nel trattamento 1 viene innalzato rispetto al prezzo nel trattamento 2 in proporzione al rapporto tra i valori del farmaco nei due trattamenti¹⁴. Naturalmente, sarà tanto più probabile che questo risultato di minima spesa per il Servizio sanitario emerga in sede di contrattazione tra regolatore e impresa, quanto più ampio il mercato cui la negoziazione si riferisce e quanto più incalzante la concorrenza innovativa dei potenziali *competitor*, che sono i due elementi principali che incidono sui rapporti di forza contrattuali¹⁵.

Il medesimo onere per il Servizio sanitario potrebbe naturalmente essere conseguito con un unico prezzo *product-based* pari al prezzo medio ponderato:

$$P_N = [(F_R + F_{S1} + F_{S2}) / (q_1 + q_2)] + c$$

¹⁴ Questo risultato ricorda in qualche misura la cosiddetta “regola di Ramsey” per la tariffazione ottimale stabilita dal regolatore per un monopolio naturale multiprodotto con vincolo di copertura dei costi: i prezzi che massimizzano il surplus del consumatore sono determinati in relazione inversa alle elasticità di domanda dei diversi beni o servizi prodotti dal monopolista. Cfr. Cervigni C., D’Antoni M., *Monopolio naturale, concorrenza, regolamentazione*, Bologna, Il Mulino, 2001, cap. 2.

¹⁵ Sul ruolo della concorrenza potenziale nell’abbassare i prezzi differenziati per indicazioni terapeutiche, cfr. Cole A., Towse A., Lorgelly P., Sullivan R., *Economics of Innovative Payment Models...*, 2018, cit.

Ma in questo caso non verrebbero forniti alle strutture sanitarie i segnali di prezzo corretti (rispetto ai valori per il Servizio sanitario), inducendo possibili distorsioni allocative ex post nella quantità dei due trattamenti offerta ai due gruppi di pazienti. E in modo analogo non verrebbero forniti i corretti incentivi all'innovazione per le imprese.

Un caso particolare della soluzione [7] si ha quando la seconda delle [6] è soddisfatta con il segno stretto di uguaglianza, ossia quando il valore del farmaco nel secondo trattamento copre strettamente i costi specifici di sviluppo e produzione. In questa situazione, le condizioni [7] si riducono alle seguenti più immediate condizioni:

$$[7'] \quad P_{N1} \cdot q_1 = F_R + F_{S1} + c \cdot q_1 \qquad P_{N2} \cdot q_2 = F_{S2} + c \cdot q_2$$

dove il prezzo del farmaco nel trattamento 2 copre esattamente il costo specifico di sviluppo e il costo di produzione, mentre il prezzo nel trattamento 1 copre per intero i costi comuni di ricerca oltre ai propri costi specifici di sviluppo e produzione.

Naturalmente, nel caso in cui la seconda delle [6] valga col segno di disequaglianza, le condizioni [7'] non coincidono con quelle della soluzione generale [7]. Possono però essere viste dal regolatore come una utile "regola del pollice" che semplifica la contrattazione approssimando in qualche misura i prezzi ottimali della soluzione [7].

Il **secondo caso** che consideriamo è quello in cui solo l'impiego multiplo del farmaco è in grado di assicurare la sua *cost-effectiveness*, ed è quanto accade quando sono verificate insieme le seguenti condizioni:

$$[8] \quad \begin{aligned} (F_R/q_1) + (F_{S1}/q_1) + c &> V_{N1} \geq (F_{S1}/q_1) + c \\ (F_R/q_2) + (F_{S2}/q_2) + c &> V_{N2} \geq (F_{S2}/q_2) + c \\ V_{N1} \cdot q_1 + V_{N2} \cdot q_2 &\geq F_R + F_{S1} + F_{S2} + c \cdot (q_1 + q_2) \end{aligned}$$

La somma dei valori dei due trattamenti per il sistema sanitario copre i costi complessivi di ricerca, sviluppo e produzione del farmaco per i due trattamenti insieme, ognuno dei

due ha un valore non inferiore al costo specifico di sviluppo e produzione, ma nessuno dei due trattamenti ha un valore in grado di coprire da solo anche i costi comuni di ricerca.

La soluzione ottimale è sempre la [7] ma non è mai riducibile alla soluzione [7'] e quest'ultima non funge più da comoda "regola del pollice".

Il *terzo caso* è quello in cui l'impiego del farmaco risulta comunque non essere costo-efficace nel trattamento 2, mentre il suo valore nel trattamento 1 copre interamente i costi comuni di ricerca oltre che i costi specifici:

$$[9] \quad V_{N1} \geq (F_R/q_1) + (F_{S1}/q_1) + c \quad V_{N2} < (F_{S2}/q_2) + c$$

In questo caso la soluzione ottimale consiste nel limitare il rimborso del farmaco solo al suo impiego nel trattamento 1, escludendo il suo impiego nel trattamento 2, e nel fissare un prezzo pari a:

$$P_{N1} = (F_R/q_1) + (F_{S1}/q_1) + c$$

Per concludere, nel caso di indicazioni terapeutiche multiple di utilizzo del farmaco, la soluzione del problema di massimizzazione del surplus del sistema sanitario - quindi l'accesso dei pazienti alle cure costo-efficaci, la minimizzazione della spesa del Servizio sanitario compatibile con la copertura dei costi d'impresa comprensivi del rendimento normale del capitale investito, e il corretto sistema di incentivi all'innovazione - consiste in una differenziazione del prezzo in funzione del divario tra i valori del farmaco per il Servizio sanitario nei diversi trattamenti che, al contempo, assicuri la copertura dei costi di ricerca, sviluppo e produzione comprensivi di un tasso di rendimento normale sul capitale.

Una volta definiti i prezzi che risolvono questo problema di massimizzazione per il numero di trattamenti attesi al momento dell'immissione in commercio del farmaco, meccanismi di rimborso condizionato del tipo prezzo/volume e ancor meglio

del tipo *outcomes-based payment* possono migliorare il risultato allocativo finale: nel caso prezzo/volume condizionando, per ogni impiego del farmaco, il rimborso di un numero di pazienti trattati maggiore di quello atteso al solo costo di produzione; nel caso di un meccanismo *outcomes-based*, condizionando il rimborso ai risultati terapeutici effettivi come risultanti da dati di *real-world-evidence*¹⁶.

5. Il pricing nel caso di combinazioni

Il ricorso sempre più diffuso a combinazioni di farmaci nell'ambito di una stessa terapia non pone particolari problemi di definizione dei prezzi quando quei farmaci possono essere combinati in una unica dose fornita da una stessa impresa farmaceutica: in questo caso, il *product-based pricing* può essere applicato al farmaco risultante dalla combinazione. I problemi sorgono quando ciò non è possibile per diverse ragioni, come: una delle componenti è un farmaco biologico e il suo dosaggio dipende da fattori specifici al paziente; i diversi farmaci sono prodotti da imprese diverse e vengono combinati ex post dalla prassi medica nel percorso terapeutico del paziente¹⁷.

Consideriamo il caso di un farmaco che, usato in combinazione col farmaco già impiegato per una determinata terapia (farmaco “àncora”), prolunghi la vita del paziente e quindi anche l'uso del farmaco “àncora”. Un approccio di tipo *product-based pricing* implica che il prezzo per dose del farmaco “àncora” rimanga stabilito con riferimento al suo valore nell'uso monoterapeutico. Se si applica lo stesso criterio al farmaco complementare, il prezzo complessivo per la terapia con uso combinato dei due farmaci può risultare superiore al valore per il sistema sanitario e quindi non rispettare il criterio

¹⁶ Sulla relazione tra *outcomes-based payment* e *indication-based-pricing*, cfr. Yeung K., Li M., Carlson J. J., *Using Performance-Based Risk-Sharing Arrangements to Address Uncertainty in Indication-Based Pricing*, *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 23 (10), 2018.

¹⁷ Cfr. Persson U., Norlin J.M., *Multi-indication and Combination Pricing...*, 2018, cit.

di costo-efficacia. Peraltro, la *cost-effectiveness* può essere soddisfatta adottando per ognuno dei due farmaci un prezzo più basso rispetto all'uso monoterapeutico ma comunque compatibile col vincolo di copertura dei costi e del profitto normale per le imprese produttrici.

Possiamo chiarire questo punto con un esempio semplificato. Assumiamo che il costo corrente di produzione dei due farmaci sia trascurabile e quindi i costi di ogni impresa si riducano ai costi fissi di ricerca e sviluppo (comprensivi del rendimento normale). Partiamo da una situazione in cui i due farmaci sono utilizzati ognuno in modalità monoterapeutica per la propria specifica patologia con prezzi per dose – corrispondente alla lunghezza del trattamento del singolo paziente - uguali ai costi di ricerca e sviluppo, che indichiamo con F_A e F_B rispettivamente per il farmaco “ancora” e per quello complementare. Per semplificare l'analisi, assumiamo anche che tali prezzi siano uguali ai rispettivi valori negli usi monoterapeutici per il sistema sanitario. Quindi, partiamo da una situazione in cui:

$$[10] \quad V_A = P_A = F_A \quad V_B = P_B = F_B$$

Sempre a scopo di semplificazione, ipotizziamo che il tempo di sopravvivenza assicurato da ognuno dei due farmaci nei rispettivi usi monoterapeutici sia lo stesso e indichiamolo con T .

Assumiamo infine che, utilizzando il farmaco B come farmaco complementare per un utilizzo combinato con A nella terapia della patologia target di A, il tempo di sopravvivenza assicurato da questa terapia raddoppi a $2T$. A parità di *willingness-to-pay* per unità di QALY, la disponibilità a pagare per la terapia con combinazione dei due farmaci sarà il doppio della disponibilità a pagare per la monoterapia e anche il valore V_C del trattamento combinato risulterà raddoppiato a $2V_A$ ¹⁸. Se ora si applicano i prezzi stabiliti in base al *product-based pricing*, il prolungamento dell'utilizzo del farmaco

¹⁸ A rigore, questa ipotesi richiede che anche il costo HC delle altre prestazioni sanitarie connesse alla terapia raddoppi in relazione al suo prolungamento.

“àncora” per un periodo doppio di quanto previsto nella monoterapia comporta un costo per il sistema sanitario pari a $2P_A$, cui si deve aggiungere il costo $2P_B$ per l’utilizzo in combinazione con A del farmaco complementare B per un periodo di tempo $2T$. Il risultato sarà:

$$[11] \quad V_C = 2V_A < 2P_A + 2P_B$$

Con conseguente violazione della condizione di costo-efficacia.

Siccome però in base alla [10] le due imprese coprono i propri costi fissi di ricerca e sviluppo per prezzi uguali rispettivamente a P_A e a P_B , il regolatore può rispettare il vincolo di copertura dei costi (comprensivo del rendimento normale del capitale) negoziando un prezzo del farmaco “àncora” per il trattamento prolungato pari al prezzo precedentemente praticato per il trattamento, più breve, in monoterapia. Un ragionamento simile vale anche per il farmaco complementare, per il quale un prezzo P_B per l’intero trattamento in combinazione è sufficiente a coprire i costi¹⁹.

Il criterio di costo-efficacia potrà allora essere rispettato riducendo i prezzi dei due farmaci usati in combinazione rispetto al *product-based pricing*, in modo che il costo complessivo della terapia con sopravvivenza più lunga si riallinei al suo valore per il Servizio sanitario.

Naturalmente, quello esposto ora è un caso estremamente semplificato, utile ci auguriamo a chiarire la natura del problema di *pricing* che sorge a fronte di combinazioni di più farmaci in una medesima terapia: le situazioni reali saranno in generale più complesse ma l’impianto concettuale rimane sostanzialmente quello ora indicato.

¹⁹ A rigore, un prezzo ancora più basso può essere negoziato con l’impresa B rispettando il vincolo di copertura dei costi se il suo farmaco continua a essere utilizzato anche nella monoterapia originaria, oltre che come farmaco complementare del farmaco “àncora” nella terapia target di quest’ultimo.

6. Per concludere: i costi evitati

Implicito nelle formule di costo-efficacia che abbiamo utilizzato per chiarire il *value-based pricing* e le sue varianti nel caso di indicazioni terapeutiche plurime per uno stesso farmaco o di suo utilizzo combinato con altri, è rimasto il tema dei costi evitati e del modo in cui la loro considerazione rileva nella determinazione del prezzo dei farmaci innovativi. Se torniamo al confronto tra il valore del nuovo farmaco V_N corrispondente alla *willingness-to-pay* del regolatore e il prezzo P_N del nuovo farmaco praticato dall'impresa, ossia alla:

$$[2] \quad V_N = W \cdot \Delta Q + (P_O + HC_O) - HC_N \geq P_N$$

possiamo individuare subito i costi evitati nel termine HC_O rappresentativo del costo delle altre prestazioni sanitarie che sono connesse all'impiego terapeutico del vecchio farmaco utilizzato nello *Standard of Care*. Quanto maggiore è HC_O tanto più alto è il valore V_N del nuovo farmaco, al netto dei costi HC_N connessi al suo uso terapeutico, e tanto più probabile è che il confronto tra valore e prezzo soddisfi il criterio di costo-efficacia.

Come è chiaro, quindi, la quantificazione corretta dei costi sanitari corrispondenti allo *Standard of Care*, e quindi evitati ove si impieghi il nuovo farmaco, gioca un ruolo essenziale nella stessa valutazione del farmaco e quindi nella determinazione del suo prezzo secondo il *value-based approach*. Si pone così il tema, su cui torneremo nel prossimo capitolo, della disponibilità e condivisione di informazioni all'interno del Servizio sanitario riguardo all'insieme delle prestazioni che compongono una determinata terapia e che dovrebbero entrare insieme con i farmaci utilizzati nella corretta tariffazione dei DRG.

Fin qui i costi evitati in ambito sanitario. Ma nulla vieta, anzi sarebbe del tutto logico, di allargare il punto di vista oltre il bilancio del Servizio sanitario o della sua

singola struttura e guardare ai costi che vengono evitati, grazie a un nuovo farmaco, per il bilancio pubblico nel suo complesso. In tal caso i contenuti che rientrano nel termine HC_O della [2] si arricchiscono dei costi che il bilancio pubblico è chiamato a sostenere in via diretta o indiretta fuori del perimetro strettamente sanitario e che hanno a che fare con la cronicità delle patologie, in particolare di quelle neurodegenerative oltre che di quelle oncologiche. Costi diretti, per esempio in termini di spese di assistenza del paziente diverse da quelle per prestazioni sanitarie ma che comunque si collocano all'interno del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA): indennità per invalidità, servizi sociali di assistenza domiciliare, spese di sostegno alla vita quotidiana. Costi indiretti, in termini per esempio di minor produttività del lavoro della popolazione e quindi di minor livello di Pil e con esso di minori entrate di bilancio.

E qui, come vedremo nel prossimo capitolo, la quantificazione dei costi evitati si complica, richiedendo un sistema informativo che dia evidenza statistica dell'impatto di determinate patologie sulle spese diverse da quelle sanitarie e che possa per questo fare affidamento su banche dati delle diverse prestazioni sanitarie e sociali comunicanti tra loro.

Più complesso ancora, ma non meno logico, sarebbe procedere a una valutazione anche dei costi evitati per le famiglie dei pazienti, e non solo per il bilancio pubblico. Qui forse proprio le malattie neurodegenerative hanno l'impatto maggiore, con costi prolungati in termini sia di impegno personale dei familiari del paziente sia di ricorso a forme di assistenza esterne.

In sintesi, la regolazione dei prezzi basata sul criterio di costo-efficacia sollecita la considerazione dei costi evitati come componente del valore del farmaco per la collettività: prima di tutto i costi evitati per il Servizio sanitario, ma poi più in generale l'insieme dei costi evitati per il bilancio pubblico, se addirittura anche i costi evitati privati. Come è chiaro, quindi, il *value-based pricing* supera per definizione l'approccio dei silos di spesa che abbiamo criticato ampiamente nei primi tre capitoli di questo

Rapporto, mostrandone gli effetti distorsivi sulla governance regolatoria del sistema sanitario e, al suo interno, della spesa farmaceutica.

CAPITOLO VI

SISTEMA INFORMATIVO E MODELLO PREVISIONALE: UN CAMBIO DI PARADIGMA

1. Premessa

Come visto in precedenza, le sfide poste dalle innovazioni terapeutiche e dalle nuove tecnologie digitali e le risposte che vengono date loro dai Servizi sanitari nazionali sia in termini di metodologie di valutazione dei farmaci che, più in generale, di cambiamenti nella gestione e nella organizzazione del sistema, stanno facendo emergere la centralità e la straordinaria rilevanza della informazione e del dato, clinico e non. In particolare le nuove soluzioni terapeutiche, che spingono verso la medicina curativa, di precisione e personalizzata, necessitano di poter disporre di una grande mole di informazioni, spesso provenienti da silos amministrativi e clinici fino ad ora separati.

La semplice considerazione del fatto che nei Paesi Ocse la crescita della spesa sanitaria in epoca pre-Covid fosse significativamente superiore alla crescita dei relativi PIL implica che una quota crescente di consumi e investimenti si sia spostata verso la salute diminuendo quelli in altri settori, un *trade-off* che va analizzato e compreso puntualmente.

La necessità di un superamento dei silos di spesa già evidenziata nei capitoli precedenti, viene dunque rafforzata, anzi ci troviamo oggi nella urgente necessità di avere i dati e gli strumenti necessari per evidenziare e misurare le interdipendenze tra soggetti, flussi di informazioni, opzioni e scelte terapeutiche, costi organizzativi, sia a fini previsionali che di valutazione ex post e misurazione in *real-world-evidence*. E di poter contare su un arco temporale di riferimento per la misurazione e la previsione piuttosto lungo, con uno spettro di attività che vadano dalla prevenzione alla

diagnostica, alla cura all'assistenza, fino ad arrivare alle ricadute sui sistemi previdenziali e assicurativi delle famiglie, delle imprese e delle istituzioni stesse.

Qui si evidenzia la prima criticità: analizzare un sistema e un livello di interdipendenze così complesso con un metodo “analogico” significa disporre di dati strutturati coerentemente e costruire traiettorie di analisi piuttosto rigide, con costi e tempi significativi. E' fondamentale perciò avere a disposizione tecnologie digitali e metodi di analisi (*analytics*) che consentano l'uso di dati non strutturati, fino a strumenti di intelligenza artificiale (AI) che permettano di avere sistemi previsionali e di *real-world-analysis* accessibili ed utilizzabili in tempo reale o comunque in tempi tali da poter permettere interventi di aggiustamento costante delle scelte e delle interdipendenze (o se vogliamo, delle “negoziazioni” tra i soggetti operanti in questo quadro).

La seconda criticità riguarda uno “strabismo” delle analisi e delle politiche sanitarie nel nostro Paese: quasi sempre si prende in considerazione solo il perimetro del SSN, delle strutture ad esso appartenenti o con esso convenzionate, mentre ormai oltre un terzo delle prestazioni sanitarie - e all'interno di queste della spesa farmaceutica - sono fuori dal perimetro del SSN. Contemporaneamente la maggioranza delle forniture di farmaci, dispositivi, attrezzature e servizi viene dal mondo delle imprese private. Quindi il rischio è quello, da un lato, di cogliere solo parzialmente le interdipendenze e, dall'altro, di considerare queste in un'ottica monodirezionale.

2. Il Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS)

Il Nuovo Sistema Informativo Sanitario non è certo esente dai limiti e dai rischi richiamati in premessa. L'esigenza di un sistema informativo organico non darta certo da oggi. Nel 2001 il NSIS nasce con l'obiettivo di rendere disponibile, a livello

nazionale e regionale, un patrimonio di dati, di regole e metodologie per misure di qualità, efficienza, appropriatezza e costo a supporto del governo del SSN, del monitoraggio dei LEA e della spesa sanitaria, condiviso fra i vari livelli istituzionali e centrato sul cittadino.

La Conferenza Stato-Regioni ha assegnato al NSIS **obiettivi di supporto al governo del sistema:**

- monitoraggio dello stato di salute della popolazione;
- monitoraggio dell'efficacia/efficienza del sistema sanitario;
- monitoraggio dell'appropriatezza dell'erogazione delle prestazioni in rapporto alla domanda di salute;
- monitoraggio della spesa sanitaria;

e obiettivi di servizio/comunicazione:

- disponibilità a livello nazionale di un sistema integrato di informazioni sanitarie individuali;
- facilitazione dell'accesso degli utenti alle strutture e alle prestazioni attraverso strumenti informatici;
- promozione della globalizzazione dell'offerta dei servizi.

Le funzioni di indirizzo, coordinamento e controllo qualitativo del NSIS sono state attribuite dall'Accordo quadro tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 22 febbraio 2001 ad un organismo paritetico Stato-Regioni, denominato "Cabina di regia per la realizzazione del NSIS".



La figura evidenzia come il NSIS si ponga a supporto del governo del SSN, del monitoraggio dei LEA e della spesa sanitaria, mettendo a disposizione strumenti di lettura integrata dei dati, così da:

- migliorare l'erogazione delle prestazioni per il cittadino;
- migliorare la programmazione sanitaria;
- migliorare la conoscenza dell'offerta;
- migliorare la conoscenza del fabbisogno;
- monitorare i LEA e la spesa sanitaria;
- monitorare i piani di rientro.

Infine l'Accordo Stato-Regioni del 7 luglio 2016 per l'evoluzione del NSIS, disciplina le funzioni e la composizione della Cabina di Regia NSIS, prevedendo che sia composta, in numero paritetico, da rappresentanti delle Amministrazioni centrali e regionali.

Funzioni della Cabina di Regia

Al fine di garantire lo sviluppo coerente dei sistemi informativi sanitari nazionali, regionali ed aziendali e dei relativi strumenti di supporto informatico, la Cabina di Regia NSIS:

- svolge funzioni di indirizzo, coordinamento e controllo finalizzate all'evoluzione del NSIS;
- opera in raccordo con altri gruppi e comitati nazionali ed internazionali aventi tra le proprie finalità l'attuazione dell'e-Health;
- predispone e aggiorna il Piano di Evoluzione dei Flussi del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (PEF-NSIS), anche con riferimento alle iniziative di sanità in rete;
- analizza le evoluzioni tecnologiche in atto e studia le ricadute sul SSN valutando la possibilità di recepirle nel PEF-NSIS.

Alla Cabina di Regia NSIS sono state trasferite le funzioni di cui al Tavolo di Sanità Elettronica e del Tavolo interistituzionale sul Fascicolo Sanitario Elettronico, attivi precedentemente al 7 luglio 2016.

Composizione

Il decreto ministeriale 11 maggio 2017, modificato dal decreto ministeriale 7 maggio 2019, aggiorna le funzioni e la composizione della Cabina di Regia che risulta oggi composta da:

- 3 rappresentanti del Ministero della Salute, di cui uno con funzione di Presidente, individuato nel capo della Segreteria Tecnica del Ministro;
- 1 rappresentante del Ministero dell'economia e delle finanze;
- 1 rappresentante del Ministro per la semplificazione e la pubblica amministrazione;
- 1 rappresentante dell'AGID;
- 1 rappresentante dell'AGENAS;
- 6 rappresentanti delle Regioni indicati dalla Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome;
- 1 rappresentante del coordinamento della Commissione Salute.

Esclusivamente per l'esercizio delle funzioni di governance del Patto per la sanità digitale (di cui all'Intesa Stato regioni 7 luglio 2016), la Cabina di Regia è integrata da:

- 1 rappresentante del Ministero dello sviluppo economica;
- 1 rappresentante dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- 1 rappresentante della Federazione Nazionale degli Ordini dei medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO);
- 1 rappresentante della Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI);
- 1 rappresentante della Federazione Nazionale Collegi Infermieri (IPASVI);
- 1 rappresentante dell'Associazione Nazionale Comuni d'Italia (ANCI);
- 1 rappresentante CONSIP.

Questa composizione della Cabina di Regia evidenzia come, a fronte di un'esigenza innovativa, moderna ed espressa con chiarezza, sia stata data una risposta di governance statica, conservativa, per intero incardinata sul sistema pubblico in termini di soggetti e limitata al SSN come perimetro di azione. In questo modo si rinuncia ad una mole di dati di grandi dimensioni e spesso di grande valore qualitativo, e soprattutto non si esercita il necessario ruolo di responsabilità, indirizzo e confronto che il SSN deve svolgere sull'intero perimetro delle attività e dei soggetti del "sistema salute".

Il patrimonio informativo del NSIS

“Il patrimonio informativo attualmente disponibile nel NSIS è costituito da un insieme di flussi informativi:

- che rilevano gli aspetti gestionali, organizzativi ed economici delle strutture del Servizio sanitario nazionale: Flussi SIS, attivati prima del NSIS, aggregati e centrati sull'offerta;
- analitici, centrati sull'individuo e che rilevano i singoli contatti con il SSN. In particolare, constatato che nell'ambito dei singoli episodi di cura i cittadini

possono attraversare più livelli assistenziali, i dati raccolti consentono il monitoraggio delle prestazioni erogate nei diversi *setting* assistenziali e, quindi, la riconoscibilità dei percorsi assistenziali seguiti, e l'utilizzo delle risorse del SSN. Tali flussi consentono di disporre degli elementi di base per esaminare la domanda, in termini ad esempio di appropriatezza, mobilità sanitaria, tempi di attesa, nonché di effettuare analisi integrate e trasversali ai diversi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Il contesto di profonda evoluzione dei rapporti tra lo Stato e le Regioni nell'ambito del quale si è concepito il NSIS, ha imposto il superamento del concetto di "debito informativo", configurando, di fatto, una "rete" tra tutti gli attori del NSIS. Il Nuovo Sistema Informativo Sanitario è basato sulla **cooperazione** e l'**integrazione** dei diversi sistemi informativi nazionale, regionali e locali."

Senza alcun dubbio il NSIS ha fatto un salto di qualità notevole, ma quanto sopra descritto sottolinea che non vi è una rilevazione NSIS autonoma e certa dei dati, ma che l'alimentazione del sistema è fatta dalle singole Regioni, nell'ambito certo di linee guida comuni, ma con modalità e tempistiche non sempre omogenee e coerenti. Questa situazione, come si vedrà, ha generato non pochi problemi nella gestione della governance farmaceutica.

3. Il sistema di Tracciabilità del farmaco

Il settore farmaceutico è uno dei più regolamentati nell'ambito dei sistemi della salute. La visione del legislatore comprende infatti tutto il "ciclo di vita" del farmaco, proprio per garantire la tutela della salute pubblica nei diversi aspetti. In questa cornice si inserisce il sistema di "Tracciabilità del farmaco" che realizza, su scala nazionale, il

monitoraggio della distribuzione dei medicinali umani e veterinari all'interno della filiera distributiva e dei loro consumi attraverso le informazioni ottenute dalle prescrizioni.

Il sistema di "Tracciabilità del farmaco" per la sua complessità è costituito da più sistemi informativi integrati tra di loro. Per il monitoraggio della distribuzione si fa riferimento alla Banca Dati Centrale disciplinata dal Decreto del Ministro della Salute del 15 luglio 2004 per i medicinali a uso umano. Per quanto riguarda i medicinali a carico del SSN i diversi sistemi informativi raccolgono anche i dati di spesa. Il Ministero della Salute assegna un codice identificativo univoco a tutti i siti logistici autorizzati:

- alla produzione di medicinali;
- alla distribuzione all'ingrosso di medicinali a uso umano o a uso veterinario (inclusa la vendita diretta);
- allo smaltimento di medicinali;
- alla vendita al pubblico di medicinali (art. 5 del D.L. 223/2006, convertito, con modificazioni, dalla legge 248/2006 - esercizi commerciali/parafarmacie).

Inoltre, il Ministero della Salute aggiorna i dati anagrafici delle farmacie e rende disponibili le informazioni anagrafiche delle strutture sanitarie.

Il Monitoraggio del ciclo di vita del farmaco e dell'impiego dei medicinali consentito dal sistema di Tracciabilità ha le seguenti finalità:

- ricondurre ad unitarietà e rendere tracciabile il processo relativo al Ciclo di Vita del Farmaco, anche mediante la creazione di un'anagrafe unica, certa, completa, flessibile ed aggiornata dei medicinali (sistema a supporto, anche, dell'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA);

- collegare i dati di utilizzo dei medicinali all'assistito, oltre che al canale distributivo (tracciabilità del farmaco) e anche al Sistema di Integrazione delle Informazioni Sanitarie Individuali.

È, infatti, possibile tracciare il ciclo di vita di un medicinale attraverso l'iter di autorizzazione all'immissione in commercio e l'utilizzo sul paziente, dalle fasi preliminari della ricerca e delle sperimentazioni cliniche fino a un eventuale ritiro dal mercato a causa di eventi dannosi per la salute pubblica.

Si è costruito così un sistema di rilevazione delle informazioni, unico ed uniforme a livello nazionale, avente ad oggetto:

- le prestazioni farmaceutiche a carico del Servizio Sanitario Nazionale erogate dalle farmacie convenzionate;
- le prestazioni destinate all'assistenza territoriale riconducibili alla cosiddetta distribuzione diretta;
- le prestazioni farmaceutiche ospedaliere.

Per quanto riguarda i medicinali a carico del SSN (riferiti al solo settore umano), oltre alle movimentazioni dei medicinali, i produttori, i distributori e i grossisti sono tenuti a trasmettere alla Banca Dati Centrale anche i corrispondenti valori economici (al lordo dell'IVA). I dati di economici registrati dai distributori nel sistema di Tracciabilità del farmaco sono disponibili ai Titolari AIC i quali possono anche operare in sostituzione dei loro produttori o depositari nelle trasmissioni dei dati alla Banca Dati Centrale.

I diversi flussi informativi che, nell'ambito del sistema di Tracciabilità del farmaco, assicurano il monitoraggio dei medicinali a uso umano in Italia, consentono di comporre l'assistenza farmaceutica erogata in ambito territoriale e in ambito ospedaliero e ambulatoriale a carico del SSN e costruire i consumi tramite gli acquisti privati.

L'ambito territoriale a carico del SSN è puntualmente monitorato attraverso il flusso informativo sulle prescrizioni farmaceutiche previsto dall'art. 50 del Decreto Legge 269/2003, per quanto riguarda l'erogazione in ambito convenzionale, e attraverso

il flusso informativo della distribuzione diretta e per conto previsto. Il dettaglio che viene raggiunto da queste rilevazioni, nel pieno rispetto della normativa per la tutela dei dati personali, è a livello individuale.

L'ambito ospedaliero e ambulatoriale a carico del SSN è monitorato attraverso il flusso informativo dei consumi dei medicinali all'interno dei reparti e degli ambulatori delle strutture pubbliche del SSN.

La combinazione dei dati provenienti dai diversi flussi informativi, che contribuiscono al sistema di Tracciabilità del farmaco, consente la stima dei consumi anche per i medicinali non erogati a carico del SSN (acquisti privati da parte di strutture sanitarie o cittadini).

4. Il NSIS e l'affidabilità dei dati sulla spesa farmaceutica

Rispetto al passato il NSIS e il sistema della Tracciabilità rappresentano indubbiamente un grande passo in avanti. Ma la difformità nei diversi sistemi regionali di allocazione delle risorse, nelle tempistiche di immissione dei dati, nella incertezza, in alcuni casi, della natura del dato di spesa nell'esercizio (consumo o acquisto), hanno reso a volte incerta l'interpretazione o addirittura la validità del dato. Come già evidenziato il non avere un sistema unico di alimentazione espone il NSIS a rischi di errori, differenti interpretazioni o comportamenti opportunistici.

La inattendibilità e spesso la non verificabilità del dato, unita alla farraginosità e alla eccessiva discrezionalità connessa ai budget di prodotto, ha generato nel tempo ondate di ricorsi da parte delle aziende, regolarmente accolti dal TAR del Lazio, con motivazioni riguardanti "l'erroneità dei dati utilizzati per le quote di ripiano, il mancato rispetto dei principi di trasparenza e partecipazione procedimentale, in quanto le aziende medesime non sarebbero state messe nella condizione di verificare l'esattezza dei dati".

E' evidente che per la farmaceutica, ma forse non solo, i dati dei "flussi" NSIS non sono sempre affidabili.

Del resto le resistenze furono molte, quando nel 2017 si propose e poi si decise di adottare il dato di fatturazione come unico riferimento per il calcolo della spesa (e quindi dei budget, degli sfondamenti e del payback); e concretamente infatti, quella decisione ha subito diversi e inspiegabili rinvii e tuttora non ha trovato applicazione piena.

Un sistema integrato come il NSIS, pur con i limiti esposti, sarebbe uno straordinario asset per costruire un sistema di previsione ed un sistema di raccolta di dati in *real-world-evidence* per lo sviluppo della medicina di previsione e per studiare nuovi sistemi di *value-based pricing*, di *risk sharing* o di negoziazione dinamica dei prezzi.

Va rilevato peraltro l'ostacolo costituito dal fatto che il Garante della privacy aveva posto limiti molto stretti all'utilizzo dei dati individuali, benché anonimizzati, e alla durata della loro conservazione (2 anni, ma per avere risultati attendibili in *real-world-evidence* ne servirebbero almeno 8). Il Decreto del Ministero della Salute 6 agosto 2012 ha modificato il DM 31 luglio 2007. Le modifiche riguardano la rilevazione dei dati personali, riferiti all'assistito, non direttamente identificativi ai sensi del decreto legislativo 30 giugno 2003 n.196, come richiesto dall'Autorità garante per la protezione dei dati personali, e la possibilità di trasmettere i dati in forma aggregata per alcune tipologie di strutture. Un passo importante ma non ancora sufficiente

5. Il modello predittivo del Ministero della Salute

Con l'obiettivo di superare i limiti finora riscontrati, ma anche con l'ambizione di uscire dalla logica di un sistema informativo finalizzato alla gestione dell'esistente per affrontare la sfida di un sistema previsionale e di valutazione ex ante degli impatti delle

scelte di politica sanitaria, tra il 2016 e il 2017 nasce l'idea di un sistema predittivo del Ministero della Salute. Il principio guida è passare da una programmazione sanitaria per silos ad un approccio per "patologia" focalizzato sulle principali malattie ad alto impatto e basato sulla misura del "valore" (*value-based*).

Il modello, negli intendimenti del Ministero, vuole arrivare a simulare l'evoluzione del fabbisogno di salute e di spesa sanitaria, a scorrimento nel tempo, con un orizzonte temporale di riferimento ventennale.

Qui una prima valutazione deve essere evidenziata: l'orizzonte temporale di riferimento e l'approccio per patologia implicano necessariamente che la spesa sanitaria venga finalmente considerata, praticamente nella sua totalità, una spesa di investimento, con tutto ciò che ne consegue in termini di allocazione delle risorse, ammortamento e valutazione degli impatti. Gli stessi strumenti finanziari ed in particolare di finanza pubblica dovrebbero essere differenti. Cioè siamo in un contesto di strumentazione totalmente diverso ed incoerente con quello attuale, invece prevalentemente incentrato sulla spesa corrente.

Senza arrivare ad anticipare conclusioni, risulta abbastanza intuitivo che in un contesto evolutivo così rapido e importante come quello che stiamo attraversando, con una domanda di salute in forte crescita nel tempo, la stabilità della spesa corrente implica un forte sottofinanziamento della spesa sanitaria, con un inevitabile fallimento dell'obiettivo di risposta alla domanda di salute. La criticità dei dati è in questo caso relevantissima: infatti i benefici e gli impatti positivi di innovazioni nelle cure incidono su silos di spesa al di fuori spesso della spesa sanitaria e quasi sempre della spesa farmaceutica. Se non si riescono a condividere metriche di valutazione, di correlazione e di analisi di questi dati, la spesa farmaceutica continuerà ad essere fortemente sottofinanziata.

Tornando al modello predittivo, va dato atto positivamente dello sforzo di collegare le variabili di contesto socioeconomico e tecnologico e definire la loro

interrelazione ed i relativi impatti sulle diverse componenti del sistema salute, con la definizione di scenari tendenziali e la simulazione di scenari programmatici e dei loro impatti. Va sottolineato che la costruzione di scenari di simulazione fa riferimento ad un modello basato su dati individuali di tipo sanitario e non sanitario, che poi si amplierà con l'accesso ad ulteriori basi di dati su stili di vita e socioeconomici.

La criticità evidente in questo caso sta nella normativa relativa alla possibilità di interconnettere i dati individuali anche provenienti dal NSIS medesimo. La normativa attuale, infatti, non abilita il Ministero della Salute ad interconnettere né i dati NSIS né quelli delle altre banche dati, come sarebbe necessario per un modello predittivo della domanda di salute e del fabbisogno di spesa della popolazione. Tra l'altro, l'esigenza di interconnettere basi di dati diverse dal NSIS deriva non solo da un'esigenza di affinamento qualitativo dell'informazione e dei trend, ma anche dalla oggettiva assenza di alcune informazioni disponibili in altre banche dati presenti nel perimetro della PA.

L'art 7 del Decreto legge 34 del 2020 - "Metodologie predittive per l'evoluzione del fabbisogno di salute" - inizia ad affrontare questa criticità: l'interazione tra le diverse basi di dati e dunque la valutazione delle interdipendenze è però solo all'inizio.

Inoltre bisogna purtroppo considerare che il sistema predittivo trascina con sé uno dei maggiori punti di debolezza del NSIS, già sottolineato in precedenza: la limitazione del perimetro iniziale e soprattutto della governance all'ambito pubblico e istituzionale. Il limite non è solo di carattere quantitativo, ma anche e soprattutto di carattere qualitativo, in particolare nella velocità di percezione dei mutamenti dei trend e degli aspetti evolutivi del sistema in termini oggettivi.

Esistono infatti nel settore privato, nell'industria dei farmaci e dei dispositivi, nel settore dei servizi assicurativi, delle grandi istituzioni di ricerca a livello internazionale, basi di dati, competenze e capacità di elaborazione con cui sarebbe necessario confrontarsi e approfondire metodi e dati per aumentare la qualità e la quantità degli *analytics*. Oltretutto il percorso verso la medicina di precisione tende ad aumentare le

stratificazioni dei dati di riferimento, riducendo la loro granularità e rendendo necessario il costante aumento della numerosità dei dati e dei soggetti globalmente coinvolti negli *analytics*. La collaborazione con i soggetti non pubblici ed anche con i soggetti *profit*, non solo è utile, ma necessaria per cogliere tutte le opportunità che lo sviluppo delle tecnologie digitali e dell'intelligenza artificiale offrono per il settore salute e per la farmaceutica in particolare. Molte grandi aziende, oltre a disporre di propri *database* molto rilevanti, dispongono di tecnologie di elaborazione o operano in collaborazione con aziende con competenze digitali e nel campo AI di altissimo livello.

Il *Digital Healthcare Act* adottato e reso operativo dal Governo Tedesco apre una strada nuova, un nuovo paradigma di somministrazione delle cure, di utilizzo delle tecnologie digitali per la salute anche a livello individuale, ed un nuovo spettro di opportunità negli schemi di rimborsabilità delle cure.

Una così forte disponibilità di dati e informazioni accanto ad una capacità analitica di valutazione delle interdipendenze tra di essi, porta inevitabilmente verso schemi di valutazione degli impatti e dei rischi, quindi verso nuovi metodi sostanzialmente di carattere attuariale, in passato più utilizzati dai sistemi di rimborso assicurativo delle cure che dai sistemi di rimborsabilità pubblica (come il SSN). Non bisogna però dimenticare che anche il SSN è di fatto un grande sistema di carattere mutualistico ed in quanto tale deve utilizzare metodi di allocazione delle risorse in funzione di rischi ed impatti. Al tempo stesso va detto che sistemi assicurativi e di controassicurazione, non sono di per sé un passo verso la privatizzazione, ma anzi, possono essere utilizzati con successo anche dalle istituzioni pubbliche e possono essere strumenti efficaci di reperimento delle risorse per investimenti pluriennali (del resto la finanza di impatto è questo).

6. I Registri farmaceutici

In una prospettiva di sviluppo di nuovi sistemi di previsione di domanda di salute e di spesa per cure e assistenza, l'esperienza italiana dei Registri farmaceutici sottoposti a monitoraggio e dei Management Entry Agreement (MEA) costituisce un elemento di grande interesse ed innovatività anche su uno scenario internazionale.

Lo strumento nasce nel 2006 con il Registro dei farmaci oncologici e con l'adozione di procedure di *share-scheme* con la finalità di individuare e gestire strumenti che garantissero al tempo stesso accesso alle cure innovative e sostenibilità economica. Con i registri il valore del farmaco viene di fatto stabilito nella pratica clinica attraverso una condivisione dei rischi tra industria e SSN; ad ogni indicazione del farmaco viene associato uno specifico MEA, in questo modo assegnando il valore al risultato terapeutico ottenuto piuttosto che al farmaco, secondo un approccio *outcomes-based* del tipo analizzato nei due capitoli precedenti. In questo modo viene anche garantita l'appropriatezza, limitando gli utilizzi *off-label* non giustificati da evidenza medica. Il combinato disposto di valore economico correlato al valore terapeutico, sostenibilità economica e appropriatezza, costituisce un riferimento importante, come visto nel Capitolo V, in una prospettiva di innovazione della governance farmaceutica.

Risulta d'altra parte evidente che la qualità e la completezza dei dati clinici e gestionali, nonché la loro confrontabilità e costanza nel tempo, sono essenziali per il successo dei registri. Purtroppo la presenza di molti registri ancora cartacei, le difficoltà di comunicazione e di accesso ai dati, il mancato scambio dei dati e dei risultati con le Regioni, hanno condizionato l'efficacia dello strumento dei registri, la cui straordinaria importanza è oggi ancor più evidente non solo in campo oncologico in generale ma anche per le terapie più innovative come le terapie geniche e cellulari, la Car-t, le immunoterapie e tutte le cure di precisione basate su *companion diagnostic* e su *screening* delle mutazioni del genoma.

Rafforzare il sistema dei registri metterebbe il nostro paese in una posizione di vantaggio nell'utilizzo dei *data analytics* e dei *big data* per la valutazione degli *outcome* terapeutici e non solo. Il fatto che in alcuni casi la combinazione Registri+MEA non abbia dato i risultati attesi in termini di contenimento dei costi per il SSN dimostra solo che gli *outcome* terapeutici in quei casi erano superiori a quelli attesi: piuttosto che ridurre la rilevanza dei registri, questo fatto segnala il sottofinanziamento della spesa per investimenti nelle cure e nella salute. L' utilizzo e l'elaborazione dei dati in "real-world-evidence" dei registri (opportunamente anonimizzati), per lo sviluppo di "data analytics" specifici, porterebbe certamente ad importanti risultati di interesse pubblico e al tempo stesso ad investimenti molto consistenti sul SSN e, in partnership con esso, anche da parte delle imprese farmaceutiche.

7. Un cambio di paradigma

Qualsiasi sistema di valutazione di investimenti di medio lungo periodo basato su *data analytics* sarà, per quanto raffinato, un sistema comunque previsionale, anche fortemente affidabile, ma pur sempre un modello probabilistico incompatibile con tetti predeterminati a priori indipendentemente dai fabbisogni. E' ora di sviluppare una impostazione di politica economico-sanitaria in cui il governo rigoroso della spesa sanitaria e farmaceutica sia basato su valutazioni delle terapie innovative – come anche di quelle di uso consolidato - che, utilizzando i principi economici di costo-efficacia e rimuovendo i rigidi confini tra i silos di spesa, siano per un verso aderenti all'evoluzione continua delle metodologie mediche e, per altro verso, capaci di tradurre in corrette scelte allocative il vincolo di sostenibilità della finanza pubblica.

Al cuore di un simile cambio di paradigma stanno alcune fondamentali questioni.

- Lo sviluppo di nuovi farmaci, di nuovi sistemi diagnostici, della *Digital Health* e in generale lo sviluppo della conoscenza, portano sempre più a considerare l'intero sistema di cura piuttosto che il singolo farmaco. Anzi, con i nuovi farmaci biologici, specie immuno-terapici, spesso siamo di fronte ad indicazioni plurime con tassi di efficacia diversi per ciascuna di esse. O anche con tassi di efficacia diversi in funzione dell'esito diagnostico: spesso il “diagnostic companion” diviene elemento imprescindibile del percorso di cura. Inoltre sempre più i dispositivi medicali diventano componente essenziale nel *delivery* farmaceutico. Contemporaneamente le nuove cure tendono ad avere effetti importanti sulla durata, la qualità e l'intensità dei livelli assistenziali durante e dopo la cura.
- In prospettiva il PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) dovrà diventare l'asse portante della valutazione della spesa e del prezzo secondo il criterio di costo-efficacia esteso a tutti i costi evitati per la collettività. Si tratta perciò di valutare le interdipendenze quali-quantitative che agiscono in quelli che oggi sono almeno 4 differenti silos di spesa (Diagnosi, Farmaco, Dispositivi e Assistenza) che invece potranno compensarsi tra loro. In questa prospettiva la negoziazione di schemi di prezzo-rimborso per *outcome*, basati sulle diverse forme di *risk-sharing*, dovrà gradualmente divenire il punto di riferimento principale. E l'uso sempre più diffuso dei registri farmaceutici svolgerà un ruolo fondamentale e avrà bisogno di essere sostenuto da adeguati sistemi di raccolta ed elaborazione di dati in *real-world-evidence*, in modo omogeneo ed accessibile.
- Il perimetro della “governance” dovrà dunque considerare gli *outcome* e gli impatti di carattere assistenziale ed economico in ambiti sanitari diversi da quello farmaceutico, o addirittura in ambiti confinanti con quello sanitario, come quello assistenziale dove le informazioni e i dati sono in capo ad altre pubbliche

amministrazioni o nella disponibilità dei sistemi previdenziali, mutualistici e assicurativi. Quest'ampliamento del perimetro di riferimento diviene essenziale per superare lo scoglio del sottofinanziamento complessivo della spesa farmaceutica. Corrisponde inoltre ad un mutamento delle priorità di investimento delle famiglie che vede la propensione alla spesa per salute crescere a livello globale.

- In un quadro così determinato, è arrivato il momento di approfondire il tema della complementarietà del SSN con i sistemi assicurativi e mutualistici specie negli ambiti di prevenzione, diagnostica preventiva ed assistenza socio-sanitaria. E' fondamentale, a questo proposito, la realizzazione di un sistema nazionale di *Digital Healthcare* che raccolga e supporti dati con metriche condivise e certe per tutti i soggetti coinvolti. Va dunque potenziato ed accelerato l'investimento sul sistema informativo e predittivo del Ministero della Salute, allargando la partecipazione agli operatori privati e con essi interagendo su modelli di elaborazione e valutazione. L'adozione di un *Digital Healthcare Act* del tipo di quello adottato in Germania potrebbe potenziare e velocizzare la raccolta e la disponibilità di dati e informazioni, e al tempo stesso garantire la sicurezza e la privacy.
- I nuovi farmaci e le nuove cure, pure a fronte di alti costi, generano spesso grandi benefici, anche in termini economici, che però si realizzano anche in favore di soggetti che non ne sopportano il costo e per di più in tempi piuttosto lunghi, con un'asimmetria rispetto ai soggetti che sostengono il finanziamento e ai tempi di erogazione e rilevazione della spesa. Si prenda il caso dell'Alzheimer e delle demenze: attualmente in Italia ha un costo complessivo (sanitario, sociale diretto e sociale indiretto) stimato in circa 39 miliardi l'anno, che per il 2040 è previsto salire a 63 miliardi in funzione dell'aumento dei casi. Il costo medio pro-capite è di 27.000 € per paziente. Nei maggiori paesi europei questa spesa

risulta essere per oltre il 60% a carico delle famiglie (molto di più in Italia ove il sistema pubblico di assistenza risulta essere il meno attrezzato sul tema), per oltre il 30% a carico del sistema sociale pubblico e per meno del 10% a carico del sistema sanitario. Nell'ipotesi di un successo anche parziale dei nuovi farmaci in sperimentazione per l'Alzheimer, si genererebbe una riduzione di spesa molto consistente a vantaggio del sistema delle famiglie e del sistema di protezione sociale pubblico, mentre il servizio sanitario, che oggi sostiene in Italia solo il 5% della spesa, dovrebbe sopportare il 100% del costo della cura. E' evidente che un sistema condiviso di metriche per la valutazione dei costi evitati potrebbe favorire da un lato la compartecipazione del servizio pubblico di protezione sociale, e dall'altro sviluppare un'iniziativa mutualistica, o un mercato assicurativo, che scarichi da un lato il servizio sanitario e dall'altro consenta un accesso universale a un medicinale così rilevante.

- In generale ovunque si crei un costo evitato, un risparmio, la riduzione di un rischio, o un incremento di entrate (anche fiscali), lì è possibile, sulla base della valorizzazione anche parziale di quel beneficio, anche nel caso in cui sia in capo ad un soggetto che non sostiene quell'investimento, costruire uno strumento finanziario o assicurativo "di impatto". Strumenti non necessariamente di carattere privatistico, ma potrebbero essere misti o anche semplicemente pubblici.
- Qui, però, anche per il sistema pubblico si arriva al vero cambio di paradigma. Il farmaco non va più visto come un bene di consumo, una spesa corrente, ma come ormai è nella realtà e cioè un bene di investimento, una spesa in conto capitale.
- Il nostro SSN è forse assieme a quello Canadese il sistema meglio attrezzato sul piano dei dati per poter affrontare un simile cambio di paradigma. Oltre ai dati sanitari di un sistema informativo pubblico nazionale (pur con le differenziazioni

e le distorsioni territoriali) su una popolazione comunque molto ampia, abbiamo un sistema di registri farmaceutici tra i più strutturati e numericamente rilevanti a livello mondiale e abbiamo Istituzioni nazionali di previdenza e assicurazione infortuni che detengono un patrimonio straordinario di informazioni.

- E' fondamentale però ribadire anche che, gli obiettivi, le metriche e i criteri di elaborazione di questo patrimonio di informazioni debbono essere condivisi e riconosciuti da tutti gli attori del sistema, poiché si tratta di coinvestire. E' necessario condividere l'insieme dei dati di previsione e di *real-world-evidence* che possono essere forniti dai sistemi di rimborso pubblici e privati, dall'industria e dai trials clinici, dai centri di cura, dalla medicina di base. Dati che consentano di monitorare gli elementi utili per valutare efficacia e *outcome* collegabili ai percorsi e ai risultati clinici, oltre che ai dati amministrativi.
- A tale proposito la norma sulla misurazione degli effetti dei farmaci innovativi sull'intero PDTA, presente in legge di bilancio 2018, costituisce un'importante innovazione da estendere, laddove esista la possibilità di effettuare un puntuale monitoraggio. La chiave di un passaggio graduale, ma con inizio immediato, verso un sistema di governance basato sul PDTA e su metodologie *value-based* di valutazione degli *outcome*, potrebbe partire proprio da qui. Si tratterebbe di sottrarre all'attuale governance, cioè non considerare ai fini del tetto degli acquisti diretti e dei budget aziendali, una serie di AIC sottoposti ad un monitoraggio allargato ed inseriti in specifici MEA che considerino obiettivi di risultato non solo terapeutici ed il loro protrarsi nel tempo, prevedendo ulteriori passaggi di negoziazione al realizzarsi di determinate condizioni. Nel tempo si dovrebbe poi allargare il numero delle cure prese in considerazione e dare maggiore ampiezza agli impatti considerati. Il monitoraggio in *real-world-evidence* consentirà via via l'affinamento dei metodi e della valutazione dei risultati.

La sfida a cui prepararsi è dunque la valutazione e la negoziazione, protratte nel tempo, del farmaco e del suo peso relativo all'interno del PDTA. A tal fine sarà necessario avere dati certi, accurati ed in tempo reale, per indicazione terapeutica degli *outcome* del consumo farmaceutico, così da poter intervenire in modo dinamico su scostamenti rilevanti rispetto ai dati di negoziazione: intervenire sulla derivata del trend in atto piuttosto che, a valle, sugli stock di spesa registrata in passato.

In questo quadro la valorizzazione di dati clinici e gestionali (pare appropriato qui il termine *Big Data*) può dar luogo allo sviluppo di una strumentazione finanziaria o mutualistico/assicurativa dedicata, basata sugli impatti: si tratterebbe di una “mutualità tra sistemi” (SSN, istituzioni pubbliche, enti mutualistici e previdenziali, istituti assicurativi) specie per alcune prestazioni al confine tra servizi sanitari e assistenziali (cronicità, riabilitazione). Questi strumenti in un tempo relativamente breve potrebbero divenire fonti di aumento significativo delle risorse per il sistema universalistico pubblico, anche per finanziare nuove cure e farmaci innovativi.

Il paradigma attuale della governance deve dunque essere cambiato poiché si tratta di investimenti in cui spesa e benefici sono in capo a soggetti differenti tra loro; l'attrazione di nuove risorse sul sistema sanitario e farmaceutico universale, pur sotto il governo pubblico, necessita di una partnership pubblico-privata, privato sociale, nuove forme di finanza dedicate, superando la formale separatezza e lo storico conflitto ideologico tra pubblico e privato

Il corollario non trascurabile di un tale approccio consiste nel fatto che il farmaco e le cure diverrebbero definitivamente una spesa e un bene di investimento, non più di consumo/spesa corrente. E non sarebbe poco: è un presupposto fondamentale per il mantenimento del sistema universalistico a governo pubblico.

CONCLUSIONI

Siamo partiti, in questa ricerca, dalla critica di due caratteristiche costitutive dell'attuale sistema di governo della spesa pubblica farmaceutica in Italia: l'impostazione per silos di spesa, in cui quella per i farmaci viene trattata come segmento separato dalle altre componenti della spesa sanitaria; l'estensione incongrua agli acquisti diretti da parte delle strutture sanitarie del meccanismo di governo positivamente sperimentato per la spesa farmaceutica convenzionata. Abbiamo visto i loro effetti distorsivi sia dal punto di vista degli obiettivi di salute della popolazione, sia dal punto di vista del controllo della spesa pubblica, sia dal punto di vista della politica industriale.

Abbiamo poi chiarito i compiti della regolazione nel settore farmaceutico e le profonde differenze di funzionamento tra il mercato della farmaceutica convenzionata e quello degli acquisti diretti. La conseguenza è che una corretta governance regolatoria deve prevedere due diversi sistemi di regolazione per questi due mercati. Per quello degli acquisti in farmacia di medicinali a rimborso da parte dei cittadini (spesa convenzionata) - caratterizzato dai comportamenti di cittadini, medici di base, imprese, nel quadro delle regole di rimborso stabilite dal SSN - la regolazione deve consistere nella costruzione di meccanismi di incentivo per imprese, medici di base e cittadini, volti a sostenere un uso appropriato dei farmaci. Per il mercato degli acquisti diretti di medicinali da parte delle strutture sanitarie - caratterizzato, oltre che naturalmente dai comportamenti delle imprese, da quelli delle strutture sanitarie e dei medici che vi operano, nel quadro di obiettivi e vincoli assegnati dalle autorità regionali e nazionali - la governance regolatoria passa per la costruzione di meccanismi di finanziamento che spingano le strutture sanitarie a comportarsi come veri e propri soggetti di domanda sul mercato e per l'adozione da parte di AIFA di modelli di prezzo e rimborso in grado di valutare e remunerare l'innovazione.

Per la spesa convenzionata, dati i buoni risultati conseguiti dal sistema di governance regolatoria varato con la riforma del 2007 in termini di disponibilità dei farmaci per i cittadini, disciplina dell'attività prescrittiva dei medici di base, concorrenza tra le imprese basata sull'innovazione, abbiamo proposto di mantenerne l'impianto di quella riforma, ma liberandolo da quegli elementi estranei – tetti di prodotto e prontuari regionali - che sono stati introdotti negli anni e che ne indeboliscono gli effetti positivi.

Per la spesa in acquisti diretti, dove ormai lo sfioramento del tetto e il conseguente pay-back hanno assunto caratteristiche patologiche che non consentono né il controllo della spesa pubblica né la corretta incentivazione delle imprese, abbiamo proposto una transizione verso un sistema di remunerazione delle strutture sanitarie basato interamente sulle prestazioni erogate e sulla cogenza del vincolo di bilancio (senza ripiani ex post). Dove ogni prestazione andrà valutata in funzione del mix di fattori che la compongono: lavoro, farmaci, dispositivi medici. Per questa via si risolverebbe alla radice il problema del controllo della spesa farmaceutica per acquisti diretti, superando definitivamente lo strumento del tetto di spesa: il costo dei farmaci rientrerebbe tra le componenti delle tariffe dei DRG posti alla base della remunerazione delle strutture sanitarie, nel quadro di un sistema di finanziamento in cui il vincolo di bilancio svolgerebbe la necessaria funzione di disciplina dei comportamenti.

In questa prospettiva è quanto mai necessario procedere a una messa a punto del sistema dei DRG basata sulla costruzione di un sistema di dati e di metriche condivise che consenta una valutazione economica corretta ed evolutiva di ogni DRG, comprensiva dell'apporto terapeutico del farmaco al suo interno, secondo un approccio di *Health Technology Assesement* unitario a livello nazionale che tenga conto dell'evoluzione dell'innovazione, della pratica clinica e dell'horizon scanning. Un sistema che consenta anche una valutazione economica degli step del Percorso

Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDТА) successivi alla dimissione ospedaliera, con particolare riferimento al consumo di farmaci e all'utilizzo di dispositivi medici.

Parte integrante di questo sistema dovrebbero essere metodologie di valutazione economica e quindi di *pricing* e rimborso del farmaco in funzione dell'apporto che esso fornisce in termini di efficacia terapeutica e di costi evitati all'interno del sistema sanitario, ma anche più in generale all'interno del complessivo PDТА. A queste metodologie abbiamo dedicato un'ampia analisi sulla base delle nuove sfide che l'innovazione terapeutica sta ponendo ai sistemi sanitari e alle autorità di regolazione. Si tratta di sfide che sono riconducibili ad alcune caratteristiche che contraddistinguono i farmaci innovativi e in particolare, ma non esclusivamente, i prodotti ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products): incertezza, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, riguardo ai reali benefici clinici, sia in termini di rilevanza che di durata dei risultati terapeutici; molteplicità, che può emergere anche ex post nella prassi medica, degli impieghi terapeutici di uno stesso farmaco; utilizzo combinato di più farmaci nell'ambito di una medesima terapia; sostenibilità finanziaria delle terapie che prevedono la somministrazione del farmaco concentrata a inizio trattamento e benefici clinici che si prolungano ben oltre nel tempo

Abbiamo così discusso le innovazioni metodologiche necessarie a fronteggiare queste sfide, partendo dalla comparazione dei tentativi di evoluzione del *pricing* e dei meccanismi di rimborso che le agenzie regolatorie dei principali Paesi europei stanno conducendo. Emerge come tutte, in misura maggiore o minore, stiano esplorando diverse modalità per tener conto, nella determinazione dei prezzi, del criterio di costo-efficacia, mentre appare più di frontiera il cosiddetto *indication-based pricing* da applicare nel caso di più indicazioni terapeutiche di uno stesso farmaco. E abbiamo anche visto come, nella negoziazione del rimborso, stiano diffondendosi meccanismi di pagamento scaglionato nel tempo e sistemi di rimborso condizionato a forme di *risk-sharing* tra Servizio sanitario e impresa. In questo processo, il Regno Unito mostra i

maggiori avanzamenti nelle metodologie di *pricing* basate su criteri di costo-efficacia e l'Italia, grazie alla diffusione dei registri, nella pratica di accordi di rimborso condizionato, in particolare nella sperimentazione di forme di *outcomes-based payment*, anche se negli ultimi anni questi schemi sono stati messi in secondo piano, salvo per i farmaci ATMP, e sarebbe importante ridare loro uno spazio più ampio.

L'elemento unificante delle diverse esperienze in corso sta nel tentativo di adottare metodologie di prezzo e rimborso che comincino ad applicare l'approccio basato sul valore attribuibile al farmaco dal punto di vista del miglioramento dei risultati terapeutici (*value-based approach*).

Abbiamo perciò deciso di dedicare un capitolo all'analisi teorica del *value-based approach*, con riferimento alle sue implicazioni per gli incentivi all'innovazione delle imprese, l'accesso dei pazienti alle cure e la sostenibilità della spesa per il bilancio pubblico. Abbiamo condotto l'analisi con riferimento agli aspetti di questa impostazione che appaiono più rilevanti dal punto di vista della sua concreta applicazione nella prassi regolatoria e nell'ambito di sistemi sanitari caratterizzati dal rimborso dei medicinali a carico del bilancio pubblico.

Al centro del *value-based approach* troviamo il confronto tra la disponibilità a pagare (*willingness-to-pay*) per un incremento unitario di QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) da parte del sistema sanitario del Paese considerato e il costo del nuovo trattamento rapportato all'incremento di QALYs che si stima esso comporti rispetto a quello già normalmente praticato (SOC, *Standard of Care*)²⁰: il nuovo trattamento cui è associato il nuovo farmaco soddisfa il criterio di costo-efficacia quando il rapporto tra incremento di costo e guadagni in termini di QALYs risulta inferiore alla *willingness-to-pay* del Servizio sanitario. Dalla condizione di costo-efficacia si ottiene il valore del nuovo farmaco per il Servizio sanitario che dovrebbe costituire il punto di riferimento

²⁰ Per un'adeguata applicazione del *value-based approach* è essenziale che gli *Standard of Care* adottati per il confronto siano scelti correttamente, senza sovrapposizioni o equivalenze terapeutiche forzate: anche da questo punto di vista, un ruolo fondamentale deve essere giocato da un rigoroso sistema di HTA.

per il regolatore nella negoziazione del prezzo con l'impresa. La differenza tra questo valore e il prezzo minimo accettabile per l'azienda - corrispondente alla copertura dei costi di ricerca e sviluppo, comprensivi di un tasso di rendimento normale sul capitale investito, dei costi di produzione e dell'insieme dei costi che devono essere sostenuti dall'impresa per rendere accessibile il farmaco – identifica lo spazio di contrattazione tra agenzia regolatoria e impresa produttrice. Il prezzo di equilibrio contrattuale dipenderà dai rapporti di forza tra le due parti e risulterà tanto più vicino al prezzo minimo accettabile per l'impresa, e quindi tanto più conveniente per il sistema sanitario, quanto più ampio il mercato per il quale si svolge la negoziazione e quanto più pressante la concorrenza potenziale che viene dalla capacità di innovazione dei *competitors*.

Questo schema di determinazione del prezzo in base al criterio di costo-efficacia si presta ad analizzare le implicazioni dell'incertezza che, come abbiamo visto, caratterizza farmaci a forte innovatività (ATMP ma non solo): abbiamo così esaminato le principali proposte per gestire questa incertezza sia sul versante della stima delle variabili che entrano nel *pricing*, sia sul versante dei meccanismi di rimborso che – come quelli *outcomes-based* - consentono la migliore ripartizione del rischio tra regolatore e impresa e rendono meglio sostenibile la spesa per il sistema sanitario.

Abbiamo poi utilizzato questo modello base per valutare le implicazioni sul *pricing* di una caratteristica emersa in questi anni per molti dei farmaci innovativi approvati dalle agenzie di regolazione, ossia quella di essere efficaci in una pluralità di indicazioni terapeutiche o di veder rafforzata la propria efficacia terapeutica attraverso l'utilizzo in combinazione tra loro. Il dibattito di questi ultimi anni è ruotato intorno alla domanda se, rispetto alla pratica tradizionale di un unico prezzo per ogni farmaco (*product-based pricing*), la diversificazione del prezzo migliori o meno i risultati economico-sanitari con riferimento a tre aspetti rilevanti: accesso dei pazienti alle cure,

controllo della spesa per il bilancio pubblico, stimolo all'efficienza e all'innovazione delle imprese.

Abbiamo perciò sviluppato un semplice modello teorico che consente di argomentare come la risposta a questa domanda sia positiva con riferimento a tutte e tre le dimensioni rilevanti del problema. Nel caso di indicazioni terapeutiche multiple di utilizzo del farmaco, la soluzione del problema di massimizzazione del surplus del sistema sanitario - quindi l'accesso dei pazienti alle cure costo-efficaci, il corretto sistema di incentivi all'innovazione e la minimizzazione della spesa del Servizio sanitario compatibile con la redditività d'impresa - consiste in una differenziazione del prezzo in funzione del divario tra i valori del farmaco per il Servizio sanitario nei diversi trattamenti che, al contempo, assicuri la copertura dei costi di ricerca, sviluppo e produzione comprensivi del rendimento normale. Nel caso di combinazioni di più farmaci nell'ambito di una medesima terapia, il criterio di costo-efficacia può essere rispettato riducendo i prezzi dei farmaci usati in combinazione rispetto al *product-based pricing*: in questo modo il costo complessivo della terapia combinata si riallinea al suo valore per il Servizio sanitario, pur rispettando il vincolo di copertura dei costi (comprensivi del rendimento normale) per l'impresa.

Infine, abbiamo utilizzato il modello per chiarire come la considerazione dei costi evitati incida sulla valutazione di un nuovo farmaco nell'ambito del *value-based approach*. Dall'analisi emerge come quanto maggiore è il costo delle altre prestazioni sanitarie connesse all'impiego terapeutico del vecchio farmaco utilizzato nello *Standard of Care*, tanto più è probabile che il nuovo farmaco, evitando quei costi, soddisfi il criterio di costo-efficacia. A maggior ragione se ai costi evitati nell'ambito del sistema sanitario aggiungiamo quelli che vengono evitati, grazie al nuovo farmaco, per il bilancio pubblico nel suo complesso: in particolare i costi diretti, per esempio in termini di spese di assistenza del paziente diverse da quelle per prestazioni sanitarie ma che comunque si collocano all'interno del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

(PDTA). Per non parlare poi dei costi evitati privati, ossia quelli sostenuti dalle famiglie dei pazienti: in termini sia di impegno personale dei familiari del paziente sia di ricorso a forme di assistenza esterne.

Possiamo concludere che la regolazione dei prezzi basata sul *value-based approach* sollecita la considerazione dei costi evitati come componente del valore del farmaco per la collettività: la loro corretta quantificazione gioca un ruolo essenziale nella stessa valutazione del farmaco e quindi nella determinazione del suo prezzo secondo il criterio di costo-efficacia. In altri termini, il *value-based pricing* supera per definizione l'approccio dei silos di spesa dalla cui critica siamo partiti in questa ricerca.

Naturalmente, proprio il superamento della logica dei silos ripropone il tema della disponibilità e condivisione di informazioni all'interno del Servizio sanitario riguardo all'insieme delle prestazioni che compongono una determinata terapia e che dovrebbero entrare, insieme con i farmaci utilizzati, nella corretta tariffazione dei DRG. Non solo, ma richiede anche che il sistema informativo dia evidenza statistica dell'impatto di determinate patologie sulle spese diverse da quelle sanitarie e che possa per questo fare affidamento su banche dati delle diverse prestazioni sanitarie e sociali comunicanti tra loro in modo da ricostruire i risultati terapeutici nell'insieme del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA).

E' questo il tema cui abbiamo dedicato l'ultimo capitolo di questa ricerca, analizzando i passi in avanti compiuti in Italia con la costituzione del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS), l'organizzazione del sistema di Tracciabilità del farmaco e la realizzazione del sistema dei registri farmaceutici. Abbiamo visto come con questi strumenti si sia compiuto un salto di qualità, ma anche come, non essendovi una rilevazione NSIS autonoma e certa dei dati che provengono invece da fonti diverse e in particolare dalle Regioni, si pongano rilevanti problemi di interpretazione e di validazione dei dati stessi: non avere un sistema unico di alimentazione espone il NSIS a rischi di errori se non addirittura di comportamenti opportunistici da parte delle fonti

di dati. Una riforma delle modalità di alimentazione del NSIS appare quindi necessaria perché esso può costituire uno straordinario asset nella costruzione di un sistema di previsione ed un sistema di raccolta di dati in *real-world-evidence*, per lo sviluppo della medicina di previsione e per studiare nuovi sistemi di *value-based pricing*, di *risk sharing* o di negoziazione dinamica dei prezzi.

In questa prospettiva un ruolo decisivo potrà svolgerlo il modello predittivo che il Ministero della Salute sta mettendo a punto per affrontare la sfida di un sistema previsionale e di valutazione *ex ante* degli impatti delle scelte di politica sanitaria passando da una programmazione sanitaria per silos ad un approccio per “patologia” focalizzato sulle principali malattie ad alto impatto e basato sulla misura del “valore” (*value-based*). La costruzione di scenari di simulazione farà riferimento inizialmente a un modello basato su dati individuali di tipo sanitario e non sanitario, che dovrà poi essere ampliato con l’accesso ad ulteriori basi di dati su stili di vita e socioeconomici. Le criticità principali stanno nella normativa che limita le possibilità di interconnettere i dati individuali anche provenienti dal NSIS medesimo e in una governance del modello ancora limitata all’ambito pubblico e che rischia quindi di non valorizzare le molte banche dati dei soggetti privati profit e non-profit.

Alla luce di questa analisi, abbiamo argomentato come sia ormai necessario un cambio di paradigma: sviluppare una impostazione di politica economico-sanitaria in cui il governo rigoroso della spesa sanitaria e farmaceutica sia basato su valutazioni sia delle terapie innovative sia di quelle di uso consolidato che, utilizzando i principi economici di costo-efficacia e rimuovendo i rigidi confini tra i silos di spesa, siano per un verso aderenti all’evoluzione continua delle metodologie mediche e, per altro verso, capaci di tradurre in corrette scelte allocative il vincolo di sostenibilità della finanza pubblica. Il corollario non trascurabile di un tale approccio consiste nel fatto che il farmaco e le cure divengono definitivamente una spesa e un bene di investimento, non più di consumo/spesa corrente.

Valga però, a conclusione di questo Rapporto, un'avvertenza di politica economica e sanitaria.

E' chiaro che un nuovo sistema di governance della spesa farmaceutica per acquisti diretti potrà considerarsi completo in tutte le sue parti quando il sistema informativo che abbiamo tratteggiato sarà realmente operativo, quando i modelli di prezzo e rimborso adottati dall'AIFA per i farmaci innovativi saranno pienamente corrispondenti al *value-based approach*, quando il sistema delle tariffe dei DRG li avrà incorporati e si avvarrà di una valutazione corretta ed evolutiva basata sulle migliori pratiche mediche disponibili e, infine, quando la governance della spesa sanitaria e di quella sociale connessa sarà organizzata non per silos separati ma per Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali.

Ma questa considerazione non deve diventare un alibi per non avviare da subito una riforma della governance regolatoria come quella tratteggiata nel terzo capitolo di questo Rapporto. Nulla vieta infatti di avvicinare in tempi rapidi l'assetto corretto di regolazione della spesa convenzionata, per il quale basta liberare il sistema definito dalla Legge 222 del 2007 dalle superfetazioni – come i tetti di prodotto, la frammentazione in prontuari regionali, l'allocazione strumentale sul canale acquisti diretti di farmaci territoriali - che ne ostacolano il funzionamento. E nulla vieta, per gli acquisti diretti, di procedere subito con la compensazione, ai fini del calcolo del pay-back, tra tetto della convenzionata e tetto per gli acquisti diretti e a superare la distorsione anticoncorrenziale delle gare a lotto unico e con unico vincitore. E soprattutto, nulla in realtà vieta, mentre si procede alla costruzione di un sistema informativo omogeneo a livello nazionale e adeguato a sostenere la nuova governance farmaceutica, di avviare da subito il passaggio a un sistema di finanziamento delle strutture sanitarie rigorosamente ancorato alla remunerazione basata sui DRG – pur con le loro imperfezioni attuali – e all'*enforcement* del vincolo di bilancio, che spinga le

strutture sanitarie a comportarsi come veri e propri soggetti di domanda sul mercato e consenta quindi di superare la grave stortura costituita dal tetto sulla spesa farmaceutica per acquisti diretti.