



INSIDE OUT

L'impatto dell'innovazione
farmaceutica su spesa sanitaria
e costi sociali e previdenziali



INSIDE OUT

L'impatto dell'innovazione
farmaceutica su spesa sanitaria
e costi sociali e previdenziali

GIUGNO 2018

CURATORI

Stefano da Empoli

Davide Integlia

AUTORI

Cinzia Aru

Stefano da Empoli

Maria Rosaria Della Porta

Davide Integlia

Eleonora Mazzoni

SI RINGRAZIANO

Alessandra Bianchi

Laura Gagliarducci

EXECUTIVE SUMMARY

CAPITOLO 1

I PROGRESSI DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA: DAI FARMACI DI SINTESI CHIMICA ALLE TERAPIE AVANZATE

- 1.1. Dai farmaci di sintesi chimica alle terapie avanzate: come l'innovazione tecnologica ha aumentato l'efficacia dei trattamenti 11
- 1.2. I farmaci innovativi approvati in Europa e in Italia 13
- 1.3. Qualità della vita e patologie potenzialmente letali: l'evoluzione dei trattamenti per la cura dell'epatite C cronica, dell'HIV e del cancro 18

CAPITOLO 2

INSIDE THE BOX: SPESA SANITARIA E INNOVAZIONE FARMACEUTICA

- 2.1. L'allocazione delle risorse nel settore sanitario: spesa sanitaria e spesa farmaceutica in un confronto Europeo 29
- 2.2. La spesa sanitaria e farmaceutica in Italia 31
 - 2.2.1. Il labirinto della governance della spesa farmaceutica: elementi essenziali ed evoluzione dei silos-budget all'italiana 34
 - 2.2.2. L'evoluzione della spesa farmaceutica 37
 - 2.2.3. Lo stato dell'arte del payback, ovvero il cancro della governance farmaceutica italiana 39
- 2.3. La qualità delle cure: l'influenza delle nuove terapie sullo stato di salute e sulla qualità della vita dei pazienti 41

5

CAPITOLO 3

OUTSIDE THE BOX: QUALITÀ DELLE CURE E TREND DELLA SPESA SOCIALE

- 3.1. Le tendenze di medio-lungo periodo del sistema previdenziale e socio-sanitario 45
- 3.2. La spesa per welfare: spesa sanitaria e carico previdenziale in un'ottica integrata 48
 - 3.2.1. Innovazione farmaceutica e carico previdenziale: la correlazione tra voci di spesa rispetto a patologie-esempio 50

CAPITOLO 4

DEFINIZIONE DI UNO STRUMENTO BENCHMARK PER LA VALUTAZIONE DELLE RISORSE ALLOCATE IN SANITÀ

- 4.1. L'evoluzione "europea" dell'Health Technology Assessment 57
- 4.2. La prospettiva dell'HTA in Italia e il superamento dei Silos-budget 59
- 4.3. Una definizione dell'innovazione a prescindere dalle risorse allocate 60
- 4.4. Una nuova *governance* del farmaco - coraggiosa e non più rinviabile 62

CONCLUSIONI E SPUNTI DI POLICY FARMACO E QUALITÀ DI CURA - UN NESSO NON CASUALE

67

EXECUTIVE SUMMARY

Il presente volume, realizzato dall'Istituto per la Competitività, si propone di analizzare l'innovazione in ambito farmaceutico e i possibili impatti della qualità delle cure sulla spesa sanitaria (*inside the box*) e sulla spesa sociale (*outside the box*). Partendo da tali presupposti, le riflessioni che seguono servono ad accendere i riflettori sul fatto che investire in farmaci che consentano un aumento significativo del tasso di sopravvivenza dei pazienti non solo migliora la qualità della vita di molti cittadini ma può determinare una riduzione della spesa per le altre voci della spesa sanitaria e per le prestazioni previdenziali e assistenziali. Naturalmente, si tratta di possibilità che occorre investigare con sufficiente rigore e di cui bisogna avere adeguata contezza prima di arrivare a trarre conclusioni definitive. Tuttavia, l'attuale quadro di governance della spesa farmaceutica, fondato su silos-budget, rischia di essere una cassetta degli attrezzi sempre più obsoleta, nel momento in cui ad essa viene chiesto di guidare una realtà in movimento, dove le interdipendenze tra singoli capitoli di spesa, seppure da stimare nella loro precisa entità, emergono sempre più chiaramente.

Nel **capitolo 1** viene evidenziata l'importanza dell'arrivo sul mercato delle nuove terapie, in quanto in grado di migliorare l'efficacia ottenuta dai trattamenti già presenti e di curare patologie precedentemente ritenute incurabili. Il testo descrive, dunque, le più importanti scoperte in campo farmaceutico, evidenziando quanto sia indispensabile garantirne l'accesso. La cura delle malattie è stata da sempre oggetto d'indagine da parte dell'uomo e, se inizialmente l'estrazione di principi attivi da fonti animali e vegetali risultava essere di vitale importanza, in un secondo momento si è riusciti a produrre farmaci di sintesi chimica e biologica, per poi ottenere le

cosiddette terapie avanzate, scoperte una volta conosciuti i principi che regolano i geni e la differenziazione cellulare. Il testo descrive dunque alcune delle aree in cui l'arrivo di nuove terapie ha determinato un miglioramento significativo per la vita di numerosi pazienti, riportando le innovazioni apportate in campo oncologico, nella lotta all'HIV e nell'epatite C. L'arrivo della "medicina personalizzata", così denominata in quanto la cura non viene scelta solo in base al tipo di tumore e alla sua sede, ma anche in base alle caratteristiche molecolari, che possono variare da paziente a paziente, ha consentito di modificare il trattamento del paziente oncologico, in particolare nei seguenti casi: leucemia e altri tumori del sangue, tumore al seno, tumore alla prostata, melanoma, tumore al colon in fase avanzata, altri tumori in fase avanzata. Il ricorso alla nanomedicina, che utilizza materiali con dimensioni comprese tra 1 e 100 nm nel campo della salute e della medicina, e all'immunoterapia vengono trattati nel testo come ulteriori opzioni terapeutiche.

Il documento riporta, inoltre, i progressi ottenuti nel campo dell'epatite C grazie all'arrivo degli Antivirali ad Azione Diretta, con i quali è stato possibile evitare la somministrazione di ribavirina e interferone, farmaci in grado di dare origine ad importanti effetti collaterali.

Si sottolinea, inoltre, come grazie ai farmaci anti-retrovirali, sia stato possibile allungare la vita dei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana (Human Immunodeficiency Virus, HIV). L'HIV si riproduce all'interno delle cellule del sistema immunitario, determinando una riduzione delle stesse all'interno dell'organismo. La Sindrome da Immunodeficienza Acquisita, nota come AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), rappresenta l'ultimo stadio dell'infezione da HIV. Le terapie in uso, tra cui ricordiamo gli inibitori della trascrittasi (RTI), gli inibitori della proteasi (IP), gli inibitori di fusione (IF), gli inibitori dell'integrasi (INSTI), gli inibitori del co-recettore CCR5, consentono di bloccare l'infezione da HIV verso AIDS conclamato.

Un'altra arma nella lotta a numerose patologie è infine costituita dalle cosiddette terapie avanzate,

quali i medicinali di terapia genica, i medicinali di terapia cellulare somatica, i medicinali di ingegneria tissutale, i medicinali di terapia avanzata combinati. Si tratta di cure che si stanno affiancando sempre più alle terapie convenzionali, migliorandone l'efficacia o subentrando in caso di fallimento delle prime. Tra le terapie avanzate ricordiamo il trattamento a base di cellule CAR-T. Come noto l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma ha infatti trattato un bambino affetto leucemia linfoblastica acuta, refrattario alle cure convenzionali, modificando geneticamente i suoi linfociti T in modo tale da promuoverne l'espressione in superficie di un particolare antigene, il Chimeric Antigenic Receptor (CAR), che consente alle cellule T di riconoscere e attaccare le cellule tumorali presenti nel sangue e nel midollo. Questa terapia, che prevede il prelievo delle cellule dal paziente, la loro modifica in laboratorio e la successiva re-infusione per via endovenosa, ha consentito di curare un paziente incapace di rispondere alle terapie convenzionali.

Garantire l'accesso ai nuovi trattamenti è dunque importante per consentire ai pazienti di stare meglio.

Il documento riporta dunque le 35 new active substances approvate dall'EMA nel 2017 (Axumin, Bavencio, Besponsa, Fotivda, Kisqali, Lutathera, Rydapt, Tecentriq, Tookad, Varuby, Zejula, Maviret, Prevymis, Trumenba, Vosevi, Crysvita, Ozempic, Xermelo, Kevzara, Spherox, Tremyfa, Xeljanz, Brineura, Ocrevus, Oxervate, Reagila, Spinraza, Lokelma, Veltassa, Adynovi, Refixia, Fasenra, Dupixent, Kyntheum, Alofisel) ed i farmaci innovativi approvati da AIFA. Tra i farmaci che hanno ottenuto l'accesso al fondo per i farmaci non oncologici nel 2017 ricordiamo la presenza di numerosi prodotti rivolti contro il virus dell'epatite C, mentre tra gli oncologici due su sei sono rivolti contro il melanoma.

Dichiarare innovativo un farmaco ne promuove l'accesso grazie ad una serie di benefici concessi per legge. La definizione dei criteri con i quali identificare un farmaco innovativo risulta dunque un elemento importante per garantire ai pazienti le migliori cure a disposizione.

Il **capitolo 2** descrive la dinamica della spesa sanitaria e farmaceutica in una panoramica europea per poi concentrarsi sulla situazione italiana. Si parte valutando l'incidenza della spesa sanitaria sul PIL ed emerge che, in Italia, la spesa sanitaria totale incide per l'8,9%, di poco al di sotto del dato medio europeo (9%) ma distante dai valori che si registrano in Germania (11,3%), Francia (11%) e Belgio (10,4%). Relativamente al rapporto tra spesa sanitaria pubblica e Prodotto interno lordo, il dato italiano pari al 6,7% è in linea col dato medio europeo. Si sottolinea, inoltre, che negli ultimi anni, nel nostro Paese si è assistito ad un inesorabile arretramento del finanziamento pubblico alla sanità, che ha costretto i cittadini ad attingere alle proprie tasche per accedere alle cure o nel peggiore dei casi li ha costretti a rinunciare a curarsi. A fronte di una progressiva riduzione del peso della spesa sanitaria pubblica sul PIL si è verificato un aumento dell'incidenza della spesa privata che è stata pari al 2,2% del PIL nell'ultimo anno disponibile.

Una componente rilevante della spesa sanitaria è la spesa per i farmaci. Secondo i dati OCSE, in Italia, il peso della spesa farmaceutica sulla spesa sanitaria è stato circa del 18% nel 2015, con una differenza di circa 1,6 p.p. rispetto alla media dei Paesi europei membri dell'OCSE (16,3%). Il 62% della spesa farmaceutica è stata finanziata dal settore pubblico, mentre il 38% è out-of-pocket; si nota, dunque, l'assenza di fondi sanitari integrativi per l'assistenza farmaceutica. Se si confronta per i 5 grandi Paesi europei il peso della spesa farmaceutica pubblica si osserva che in Italia la componente pubblica della spesa farmaceutica incide per il 14,8% sulla spesa sanitaria finanziata dal SSN, poco meno che in Spagna (15,0%) ma più che in Germania (14,2%), Francia (13,2%) e decisamente di più rispetto al Regno Unito (10,2%). Se però passiamo alla quota sul PIL, in Italia l'incidenza si ferma all'1%, a pari merito con la Spagna e più che nel Regno Unito (dove si ferma allo 0,8%) ma meno che in Germania (1,3%) e Francia (1,1%).

Focus del capitolo è poi l'analisi della spesa farmaceutica nazionale e l'attenta disamina sui diversi interventi regolatori che si sono susseguiti negli anni

con l'intento di fornire gli strumenti necessari per una corretta governance farmaceutica, fino ad arrivare agli ultimi approdi normativi, quali la legge di bilancio 2017 per la ridefinizione dei tetti di spesa e la legge di bilancio 2018 per le questioni giurisprudenziali relative al payback.

Dall'analisi della spesa farmaceutica appare evidente come la componente ospedaliera sia quella che ha più inciso sull'andamento della spesa farmaceutica pubblica, crescendo del 67% dal 2008 al 2016. Al contrario la spesa territoriale è la voce di spesa che ha registrato la dinamica più contenuta, in aumento del 6% nell'intero periodo.

Volendo valutare lo scostamento dai tetti di spesa nel periodo 2008-2017, si nota che per quanto riguarda la territoriale è stato quasi sempre negativo, ovvero la spesa farmaceutica territoriale è sempre rientrata nei vincoli imposti, restando al di sotto del tetto di spesa mediamente di circa 398 milioni di euro, ad eccezione del 2013 e del 2015. Lo scostamento, invece, della spesa ospedaliera è sempre stato positivo, ovvero la spesa farmaceutica ospedaliera ha sempre superato il vincolo imposto, 2017 incluso (con un saldo che negli ultimi tre anni ha sempre superato la soglia di €1,5 miliardi di euro), e ciò testimonia che, malgrado la rideterminazione dei tetti di spesa, è mancato nuovamente l'equilibrio tra il tetto programmato per legge e la spesa reale.

Infine, il paragrafo conclusivo del capitolo 2 si focalizza sull'influenza delle nuove terapie sullo stato di salute e sulla qualità della vita dei pazienti, cercando di rendere ancora più chiaro quanto sia importante l'efficiente allocazione delle risorse nel settore sanitario. La somministrazione di farmaci più efficaci ha permesso di diminuire la mortalità associata a numerose patologie, determinando dunque la cronicizzazione di malattie ritenute in precedenza letali. L'aderenza terapeutica, da cui dipende la qualità della vita dei pazienti, diventa dunque un fattore chiave per garantire il mantenimento dell'effetto terapeutico ottenuto dai trattamenti somministrati.

Rendere il paziente maggiormente aderente ai trattamenti sta dunque divenendo un obiettivo ricercato, come dimostra la ricerca di vie di somministrazione differenti, di un'azione più rapida e di una minore frequenza delle somministrazioni. Il passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella sottocute nel caso degli anticorpi monoclonali nel trattamento del carcinoma mammario e del linfoma non Hodgkin, ed il ricorso ai Long Acting Injectables (LAI), ovvero farmaci costituiti non da nuove molecole ma da nuove formulazioni che garantiscono al principio attivo di durare più a lungo, consentono ad esempio di ottenere una migliore qualità della vita dei pazienti.

Vista la presenza di una importante popolazione affetta da cronicità e polimorbida, la ricerca di nuove vie di somministrazione o di una durata di azione più lunga risulta ormai tanto importante quanto lo sviluppo di farmaci in grado di colpire, attraverso nuovi meccanismi d'azione, nuovi target: la definizione di "innovatività" dovrebbe dunque tenere sempre più conto di questi aspetti.

Il **capitolo 3** si concentra sulla spesa per prestazioni sociali della Pubblica Amministrazione, che corrisponde a quanto viene erogato ai beneficiari dei sistemi di protezione sociale in termini di somme di denaro e beni o servizi², allo scopo ultimo di analizzarne la dinamica congiuntamente alla dinamica per la spesa sanitaria e farmaceutica, con un focus particolare su alcune categorie di rischio ad esse potenzialmente correlate. Nel 2017 la spesa per prestazioni erogate dalla PA per i tre settori di intervento della protezione sociale (sanità, assistenza e previdenza) ammontava a 458 miliardi di €, il 27% del PIL ai prezzi di mercato, quota aumentata del 4% dal 2005 al 2017. Le prestazioni erogate in regime di assistenza hanno subito la crescita più significativa. Le prestazioni erogate dalla PA sono composte prevalentemente da previdenza (409 miliardi di €) e sanità (106 miliardi di €) mentre l'assistenza vale 49 miliardi di €. Anche se dal 2005 al 2017 le prestazioni erogate

2 L'intervento di protezione sociale si manifesta attraverso tre tipologie di erogazione: prestazioni sociali in denaro (trasferimenti correnti); prestazioni in natura corrispondenti a beni e servizi prodotti da produttori non market; prestazioni in natura corrispondenti a beni e servizi prodotti da produttori market.

in regime di assistenza hanno registrato un aumento dell'86%, il più significativo delle tre voci di spesa. Suddividendo le prestazioni erogate in regime di assistenza e previdenza per tipologia di rischio coperto si trova che l'aumento maggiore è stato registrato dalla spesa per prestazioni a copertura dei rischi di malattia e invalidità, con un tasso di crescita del 35% in dodici anni. Le prestazioni erogate in regime di assistenza sono composte prevalentemente dalla copertura del rischio di invalidità che assorbe il 42% degli esborsi nel 2017. La spesa sanitaria corrente e il finanziamento ordinario del SSN hanno seguito fino al 2012, l'aumento delle prestazioni erogate dalla PA nel complesso per la copertura dei rischi relativi allo stato di salute per poi scollarsi dal 2012 in poi. Il contrario vale invece per la spesa farmaceutica a carico del SSN che a fronte di un aumento del 33% della spesa per prestazioni previdenziali e assistenziali per malattia e invalidità nel periodo 2005-2016, si è ridotta del 71%. In termini assoluti questo significa una riduzione complessiva di 3,4 miliardi di € per la spesa farmaceutica a fronte di un aumento di circa 8 miliardi della spesa per prestazioni erogate in regime di previdenza e assistenza per la copertura del rischio di malattia e invalidità. Tra le cause di invalidità previdenziale, neoplasie, malattie del sistema cardio-vascolare e patologie neuro-psichiatriche stanno assumendo un peso crescente. Nel 2015 sono stati erogati 16.200 assegni di invalidità per il gruppo nosologico delle neoplasie, e 11.110 per il gruppo nosologico delle malattie del sistema circolatorio. In entrambe i casi un numero significativamente crescente nel tempo. Anche nel caso delle pensioni di inabilità prevalgono le neoplasie che vedono un numero di pensioni erogate nel 2015 pari a 6.056. La dinamica più preoccupante nel tempo è però segnalata dal numero di prestazioni erogate per le malattie del sistema nervoso centrale, più che raddoppiate dal 2001 al 2015.

Nel **capitolo 4** si cerca di definire uno strumento *benchmark* per la valutazione delle risorse allocate in sanità. In particolare, l'attenzione si sofferma sull'*Health Technology Assessment*, anche alla luce

della recente proposta di Direttiva da parte della Commissione europea, che vuole essere un indirizzo per il proseguimento della cooperazione in tema HTA all'interno dell'Unione. In primis, la proposta ha come scopo fondamentale la velocizzazione dell'accesso dei pazienti alle tecnologie maggiormente innovative, utilizzando le risorse a disposizione nella maniera più efficiente e consentendo all'industria farmaceutica e delle tecnologie medicali di programmare con maggiore sicurezza le attività di ricerca e sviluppo e le relative risorse da allocare. Inoltre la proposta della Commissione mira ad armonizzare le procedure di valutazione di efficacia e sicurezza di farmaci e dispositivi medici a livello europeo, cercando di colmare il gap di diffusione dell'HTA ed evitare duplicazioni nei diversi Stati Membri. Anche l'Italia guarda con particolare interesse l'HTA, in quanto potrebbe rappresentare lo strumento necessario per superare la logica dei silos-budget e le relative distorsioni. È, dunque, necessario che l'HTA diventi uno strumento benchmark per l'allocazione delle risorse nel settore sanitario a tutti i livelli di governo. Inoltre, a livello nazionale deve essere integrato con le decisioni delle commissioni tecnico-scientifiche di AIFA al fine di giustificare le decisioni di prezzo e di rimborso.

Il capitolo include delle interviste rivolte dall'Istituto per la Competitività ad alcuni importanti *stakeholder* del sistema sanitario nazionale (Agenas e Istituto Superiore di Sanità) con lo scopo di indagare qual è la percezione sul futuro dell'HTA, quali sono i prossimi passi per garantire l'accesso all'innovazione, migliori cure e sostenibilità economico-finanziaria del SSN da un lato e del comparto industriale dall'altro.

Infine, nelle **conclusioni e spunti di policy** sono avanzate ipotesi concrete per il superamento dell'attuale situazione di stallo del sistema di *governance* della spesa sanitaria e farmaceutica, con l'obiettivo ultimo di dare spunti per il superamento della gestione della spesa per welfare basata sui cosiddetti silos-budget.

In particolare nel breve termine si auspica che le risorse stanziare per il farmaco rimangano nell'ambito

della spesa farmaceutica. Con le opportune modifiche di legge, sarebbe dunque opportuno prevedere una compensazione tra gli scostamenti della spesa rispetto ai rispettivi tetti dei budget destinati alla farmaceutica. Inoltre, si dovrebbe accelerare il processo di implementazione di un modello di valutazione HTA che sia *benchmark* e vincolante per le valutazioni di rilievo nazionale e regionale. Infine, sempre nel breve periodo, si dovrebbe revisionare il Pron-tuario Farmaceutico al fine di recuperare risorse dai farmaci a basso costo e con un minore impatto sulla qualità della vita del paziente.

Nel medio periodo occorre puntare su un nuovo sistema di governo delle risorse destinate ai servizi sanitari, attraverso un modello di gestione basato su spesa per patologia "*patient-oriented*", identificando strumenti, patologie, indicatori e regole per gestire il diritto alla tutela della privacy.

Un ruolo importante e centrale nella programmazione sanitaria dovrebbe essere svolto dai PDTA.

È inoltre cruciale estendere gradualmente l'avvio di un monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del

percorso terapeutico assistenziale complessivo, già previsto dall'Art.1, commi 408-409 della legge di bilancio 2018, a tutti i nuovi farmaci immessi in commercio, individuando un *framework* rigoroso e replicabile per l'analisi di impatto finanziario.

Inoltre, sempre di più gli enti previdenziali e assistenziali, a partire dall'INPS, dovranno integrare i propri dati con quelli del Servizio Sanitario Nazionale, creando dei registri individuali per ciascun cittadino che, nel rispetto delle norme sulla privacy, siano poi aggregabili al fine di valutare in maniera dettagliata e completa il rapporto tra le diverse voci di spesa rispetto alle differenti patologie, individuandone le implicazioni finanziarie e le modalità di gestione più efficaci per i pazienti e più efficienti dal punto di vista dei costi.

Per realizzare tali modifiche è necessaria una riforma coraggiosa del servizio sanitario e della *governance* della spesa, compresa la spesa farmaceutica. Una riforma non più procrastinabile se si vuole migliorare la qualità delle cure dei pazienti, non perdere l'opportunità di accedere all'innovazione in maniera uniforme sul territorio nazionale, e garantire la sostenibilità di sistema.

CAPITOLO 1

I progressi dell'innovazione
farmaceutica: dai farmaci
di sintesi chimica
alle terapie avanzate

1.1. DAI FARMACI DI SINTESI CHIMICA ALLE TERAPIE AVANZATE: COME L'INNOVAZIONE TECNOLOGICA HA AUMENTATO L'EFFICACIA DEI TRATTAMENTI

La lotta alle malattie, acute e croniche, è stata da sempre oggetto di indagine per l'essere umano che, inizialmente tramite l'estrazione di principi attivi da fonti animali e vegetali, è successivamente riuscito a produrre farmaci di sintesi chimica e biologica, per poi governare i principi che regolano i geni e la differenziazione cellulare, dando origine alle terapie avanzate. L'acido acetilsalicilico rappresenta, come già riportato da I-Com nel 2015², un esempio lampante di come l'introduzione di nuove tecnologie in campo farmaceutico rivesta un'importanza fondamentale nello sviluppo delle terapie da somministrare ai pazienti. È noto infatti che il processo di estrazione del principio attivo (glucoside salicina) dalle piante di salice, risalente al 1828, venne sostituito dalla sintesi chimica nel 1874 per poi diffondersi ampiamente come antipiretico e per la cura della febbre reumatica nel 1875 sotto forma di salicilato di sodio. È stato però grazie a Felix Hoffman, un chimico della Bayer, che divenne possibile migliorare la tollerabilità della molecola, il quale, nel 1897, combinò l'acido salicilico con l'acido acetico ottenendo l'acido acetilsalicilico, comunemente conosciuto come "aspirina". La reazione di acetilazione permise dunque di non utilizzare una sostanza già presente in natura, né di crearne una copia, ma di produrre una molecola precedentemente inesistente. Nel 1899 la Bayer mise in commercio l'aspirina sotto forma di compresse da 500 mg di principio attivo, dando origine ad uno dei primi medicinali disponibili in un dosaggio standardizzato. Il periodo compreso tra la fine dell'Ottocento e gli inizi del Novecento si caratterizza invece per la scoperta dei recettori. Il concetto di recettore, proposto da J. Langley nel 1878 e, quasi contemporaneamente, da P. Ehrlich, padre della chemioterapia, diviene però fondamentale durante la metà del XX secolo, quando ci si rese finalmente conto che "un farmaco

esercita i suoi effetti legandosi, in modo generalmente reversibile, ad alcuni costituenti cellulari (recettori) presenti nell'organismo vivente e correlati a una determinata attività. L'interazione di un farmaco con un recettore (attivazione) dà origine a una catena di eventi biochimici che portano al verificarsi degli effetti farmacologici e tossici osservabili per quel determinato farmaco" (Caprino L., *Il farmaco, 7000 anni di storia, dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Armando Editore, 2011). La "selettività", ovvero la capacità di un farmaco di legarsi a un numero ristretto di recettori, meglio se di un solo tipo, divenne dunque oggetto di indagine, in quanto da essa dipende l'attività stessa del farmaco. Si intende infatti per attività "agonista" la capacità di un farmaco di legarsi ad un recettore attivandolo, mentre la si definisce "antagonista" nel momento in cui il legame tra i due impedisce ad altre molecole presenti nell'organismo di legarsi al recettore, la cui attività viene dunque bloccata.

La possibilità di creare farmaci altamente selettivi ha portato enormi progressi nel settore dell'oncologia, che da sempre riveste un ruolo fondamentale per la cura di pazienti che vedono decadere in breve tempo non solo la propria sopravvivenza ma anche la qualità della loro vita. La mostarda azotata, sintetizzata nel 1854 e usata nel 1917 come gas letale in guerra, iniziò ad essere studiata in campo medico nel 1919, quando ci si rese conto della sua capacità di distruggere i tessuti con elevato turnover cellulare. Nel 1942 vari tipi di mostarde azotate, chiamate azotoipriti, vennero impiegate in studi clinici dalla Yale University, creando di fatto la chemioterapia classica. Essendo capaci di attaccare i tessuti dotati di elevata capacità proliferativa, questi medicinali riescono ad agire sulle cellule tumorali ma anche su quei tessuti sani che, come le mucose gastro-intestinali, i follicoli piliferi ed il tessuto emopoietico, presentano un elevato turnover cellulare. Disturbi digestivi, anemia, infezioni, sanguinamenti, caduta dei capelli, problemi della pelle rappresentano quindi solo alcuni degli effetti tossici indotti dall'utilizzo di questi farmaci.

La necessità di ottenere una maggiore selettività si

2 I-Com, *La grande scommessa dell'innovazione farmaceutica*, 2015

Figura 1.1 Principali innovazioni in campo farmaceutico

Fonte: I-Com



concretizzò negli anni Ottanta con l'arrivo della "targeted therapy" o "terapia a bersaglio molecolare", capace cioè di agire in maniera selettiva nei tessuti esprimenti un bersaglio (es. una determinata proteina) non presente in altri tipi di tessuto, oppure in tessuti che presentano una maggiore espressione di questi bersagli rispetto ai tessuti sani.

L'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) evidenzia l'importanza rivestita da queste cure, denominate anche "farmaci intelligenti" o "terapie a bersaglio molecolare", nella lotta contro i tumori, la cui scoperta è stata resa possibile grazie alle nuove conoscenze sui meccanismi molecolari alla base dello sviluppo, della crescita e della diffusione dei tumori. Queste terapie rientrano infatti all'interno della cosiddetta "medicina personalizzata", in quanto la cura non viene scelta solo in base al tipo di tumore e alla sua sede, ma anche in base alle caratteristiche molecolari, che possono variare da paziente a paziente. Di seguito alcuni tipi di tumore per i quali queste terapie vengono già utilizzate, come riportato dall'AIRC (www.airc.it):

- **leucemia e altri tumori del sangue:** alcune forme di leucemia in cui è presente il cromosoma Philadelphia possono essere trattate con imatinib, mentre alcuni casi di mieloma multiplo rispondono a bortezomib;
- **tumore al seno:** palbociclib ed everolimus possono essere usati per potenziare l'effetto delle terapie ormonali per curare le forme tumorali esprimenti i recettori per gli ormoni femminili;

trastuzumab e pertuzumab si usano nell'eliminazione delle cellule cancerogene che esprimono recettori per il fattore di crescita HER2; bevacizumab può essere usato per bloccare la proliferazione dei nuovi vasi;

- **tumore alla prostata:** denosumab può essere somministrato quando questo tumore, aggredibile con terapie ormonali, si estende alle ossa;
- **tumore al colon in fase avanzata:** cetuximab e panitumumab vengono usati in alcune forme tumorali che esprimono il recettore per il fattore di crescita EGF-R; bevacizumab, ramucirumab, ziv-aflibercept e regorafenib possono essere usati in altre forme;
- **altri tumori in fase avanzata:** gefitinib ed erlotinib si possono usare nella cura del tumore del polmone non a piccole cellule, sorafenib nell'epatocarcinoma; sorafenib, temsirolimus ed everolimus nel carcinoma renale, cetuximab nei tumori a cellule squamose della testa e del collo;
- **melanoma:** tra i farmaci usati nelle forme di melanoma avanzato, aventi determinate caratteristiche molecolari, si possono usare vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib.

Gli anni Novanta sono inoltre stati segnati dagli studi sulle nanotecnologie e le relative applicazioni in ambito medico. Ricordiamo infatti l'approvazione nel 1995, da parte della Food and Drug Administration (FDA) americana, del Doxil, la prima nanomedicina da utilizzare nel trattamento del sarcoma di Kaposi legato all'AIDS e all'approvazione dell'Abraxane, nel 2005, paclitaxel legato all'albumina formulato in

Tabella 1.1 Primi nanofarmaci approvati a livello internazionale

Fonte: Tran S. et al., *Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery*, Clin Trans Med, 2017

Year approved	Name	Type	Active drug	Diameter (references)	Type of cancer
Japan (1994)	Zinostatin stimalamer	Polymer protein conjugate	Styrene maleic anhydride neocarzinostatin (SMANCS)	*	Renal cancer
FDA (1995) EMA (1996)	Doxil/caelyx	Liposome (PEGylated)	Doxorubicin	80-90 nm	HIV-associated Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, metastatic breast cancer, multiple myeloma
FDA (1996)	DaunoXome	Liposome (non-PEGylated)	Daunorubicin	45 nm	HIV-associated Kaposi's sarcoma
Taiwan (1998)	Lipo-Dox	Liposome	Doxorubicin	180 nm	Kaposi's sarcoma, breast and ovarian cancer
FDA (1999)	DepoCyt	Liposome	Cytosine arabinoside (cytarabine)	10-20 µm	Neoplastic meningitis
EMA (2000)	Myocet	Liposome	Doxorubicin	190 nm	Breast cancer
FDA (2005) EMA (2008)	Abraxane	Nanoparticle albumin bound	Paclitaxel	130 nm	Advanced non-small-cell lung cancer, metastatic pancreatic cancer, metastatic breast cancer
FDA (2006)	Oncaspar	PEG protein conjugate	l-Asparaginase	50-200 nm	Leukemia
South Korea (2007)	Genexol-PM	PEG-PLA polymeric micelle	Paclitaxel	20-50 nm	Breast cancer, Lung cancer, Ovarian cancer
EMA (2009)	MEPACT	Liposome (non-PEGylated)	Mifamurtide	*	Osteosarcoma
EMA (2010)	NanoTherm	Iron oxide nanoparticle	-	20 nm	Thermal ablation glioblastoma
FDA (2012)	Marqibo	Liposome (non-PEGylated)	Vincristine	100 nm	Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia
FDA (2015)	MM-398 (Onivyde)	Liposome (PEGylated)	Irinotecan	80-140 nm	Metastatic pancreatic cancer (2nd line)

* Data could not be found

nanoparticelle (La Tabella 1.1 riporta alcuni nanofarmaci approvati a livello internazionale).

Gli sviluppi della nanomedicina, che utilizza materiali con dimensioni comprese tra 1 e 100 nm nel campo della salute e della medicina³, può costituire un'importante arma per la lotta contro i tumori, in quanto la presenza di numerosi farmaci si scontra comunque con la tossicità da loro arrecata ai tessuti sani. L'uso di farmaci caricati all'interno di nanoparticelle può infatti consentire di superare numerose barriere biologiche, quali quella renale, epatica e immunitaria, favorendo un miglior trasporto del medicinale nel tessuto bersaglio, verso il quale è possibile rendere affine la nanoparticella stessa.

Ricordiamo inoltre il cambiamento rivoluzionario

apportato nel 2013 dall'immunoterapia. Per la prima volta infatti l'obiettivo del trattamento non è più la patologia ma il sistema immunitario del paziente, fatto che ha portato Science a scegliere l'immunoterapia contro il cancro come "Breakthrough of the Year 2013".

L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) riporta infatti che, dopo una prima fase in cui le cellule del sistema immunitario del paziente sono in grado di attaccare le cellule tumorali, queste ultime riescono successivamente ad attivare dei meccanismi che portano ad una loro mancata identificazione da parte delle difese dell'organismo. L'immunoterapia del cancro, detta anche immunoncologia, fa ricorso a farmaci in grado di attivare le risposte immunitarie

3 Tran S. et al., "Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery", Clin Trans Med, 2017

del malato oncologico contro il cancro, utilizzando due tecniche (fonte: AIOM⁴), l'immunoterapia passiva e attiva.

L'immunoterapia passiva comprende farmaci o modalità terapeutiche con un'attività antitumorale propria, che viene quindi "fornita" al paziente al momento della somministrazione, quali:

- farmaci sotto forma di anticorpo monoclonale che agiscono contro uno specifico bersaglio espresso dalla cellula tumorale che viene così bloccata nella sua crescita. Questi farmaci vengono spesso somministrati insieme alla chemioterapia;
- infusione di linfociti T modificati in laboratorio in modo da essere capaci di riconoscere e distruggere selettivamente le cellule tumorali;
- infusione di virus oncolitici che agiscono infettando in maniera specifica le cellule tumorali e determinandone la morte.

L'immunoterapia attiva comprende invece i vaccini e i farmaci inibitori di alcune molecole di superficie cellulare implicate nell'inibizione del sistema immunitario (ad esempio CTLA-4, PD-1, PDL-1). In sintesi, mentre nel caso dell'immunoterapia passiva è il farmaco ad essere direttamente in grado di distruggere la cellula tumorale, nel caso dell'immunoterapia attiva il farmaco stimola la risposta immunitaria del paziente nei confronti del tumore, agendo quindi indirettamente.

In una fase iniziale le cellule cancerogene vengono eliminate dal sistema immunitario dell'organismo, attraverso i linfociti T natural killer, dando origine al rilascio di detriti contenenti antigeni tumorali (sostanze rilasciate dalle cellule tumorali in grado di attivare la risposta immunitaria). Spetterà alle cellule "spazzine" (ovvero macrofagi e cellule dendritiche) trasportare questi detriti fino ai linfonodi per mostrarli ai linfociti, che, a contatto con queste sostanze, vengono attivati contro di essi e, di conseguenza, contro le cellule tumorali che li esprimono. Per far in modo che un linfocita

venga attivato è però necessaria l'attivazione di alcune molecole co-stimolatorie (denominate CD28, CD40L), che hanno il compito di dare origine ad un ulteriore segnale per favorire l'attivazione della risposta immunitaria. In questo modo i linfociti T divengono in grado di riconoscere le cellule tumorali dagli antigeni esposti sulla superficie di queste ultime, rilasciando in tal caso sostanze tossiche per eliminarle, mentre i linfociti B divengono capaci di produrre anticorpi specifici diretti contro il tumore. Lo sviluppo di ulteriori linfociti in grado di mantenere questa memoria immunitaria consente di eliminare, anche a distanza di tempo, queste cellule cancerogene. La tempistica, ovvero la durata dell'attivazione del sistema immunitario è molto importante: le cellule del sistema immunitario devono essere attivate solo per il tempo necessario all'eliminazione delle cellule dannose, pena la persistenza di una infiammazione cronica dannosa per tutto l'organismo. La presenza di cellule regolatorie e segnali inibitori è fondamentale per modulare la durata dell'intervento delle cellule immunitarie.

L'immunoterapia agisce dunque regolando questi segnali, attivando le cellule del sistema immunitario contro le cellule tumorali. Ipilimumab (Yervoy), approvato nel 2011 dalla Food and Drug Administration (FDA), è stato il primo farmaco in grado di aumentare la sopravvivenza nel melanoma metastatico ⁵ (Figura 1.2).

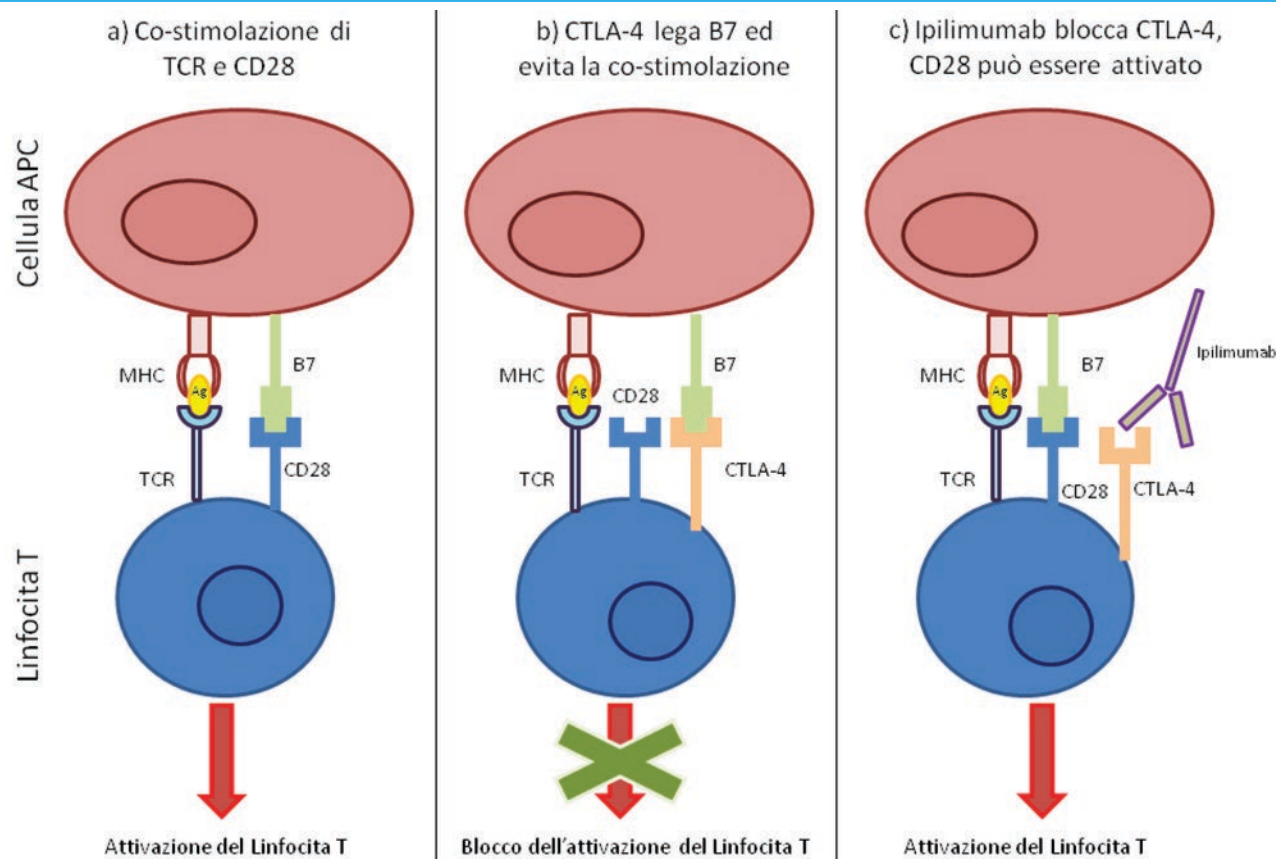
Un altro promettente approccio nella lotta contro i tumori è costituito dalla terapia a base di cellule CAR-T. Come noto l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma ha infatti trattato un bambino affetto da leucemia linfoblastica acuta, refrattario alle terapie convenzionali, modificando geneticamente i suoi linfociti T in modo tale da promuoverne l'espressione in superficie di un particolare antigene, il Chimeric Antigenic Receptor (CAR), che consente alle cellule T di riconoscere e attaccare le cellule tumorali presenti nel sangue e nel midollo. Questa

4 Metro G., *Immunoncologia. Informazioni per i pazienti*, AIOM, 2016

5 Cancer Research Institute, *How is Immunotherapy Changing the Outlook for Patients with Melanoma?*, in www.cancerresearch.org, aggiornamento aprile 2016

Figura 1.2 Meccanismo d'azione di Ipilimumab

Fonte: Metro G, Immunoncologia. Informazioni per i pazienti, AIOM, 2016



Interazione tra la cellula "spazzina" che presenta l'antigene (APC) e linfocita T a livello del linfonodo: a) molecole co-stimolatorie fanno attivare il linfocita T b) molecole co-inibitorie (come CTLA-4) bloccano l'attivazione del linfocita c) ipilimumab, legandosi a CTLA-4, inibisce il legame tra CTLA-4 e B7, permettendo l'attivazione del linfocita. APC: cellula presentante l'antigene; MHC: complesso maggiore di istocompatibilità; TCR: recettore della cellula T.

terapia, nota come CAR-T, prevede il prelievo delle cellule dal paziente, la loro modifica in laboratorio e la loro re-infusione per via endovenosa nel paziente stesso, come meglio descritto nella Figura 1.3.

L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù⁶ riporta che, ad un mese dall'infusione delle cellule riprogrammate geneticamente, il paziente stava bene e che nel suo midollo non erano più presenti cellule leucemiche. La terapia a base di cellule CAR-T rientra nell'ambito della terapia genica, che a sua volta fa parte delle cosiddette "terapie avanzate". Si tratta di terapie, spesso non ancora ben conosciute, che aprono nuove possibilità di cura.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) riporta la

definizione dei 4 gruppi principali in cui vengono suddivise le terapie avanzate⁷:

- **medicinali di terapia genica:** contengono geni che portano ad un effetto terapeutico, profilattico o diagnostico. Funzionano attraverso l'inserimento di DNA "ricombinante" nel corpo, di solito per il trattamento di una varietà di malattie, tra cui malattie genetiche, cancro o malattie a lunga prognosi. Un gene ricombinante è un tratto di DNA che viene creato in laboratorio, riunendo DNA da fonti diverse;
- **medicinali di terapia cellulare somatica:** contengono cellule o tessuti che sono stati manipolati per cambiare le loro caratteristiche biologiche o

⁶ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, *Terapia genica: cellule "riprogrammate" contro il tumore. Primo paziente trattato al Bambino Gesù*, in www.ospedalebambinogesu.it, aggiornamento 01.02.2018

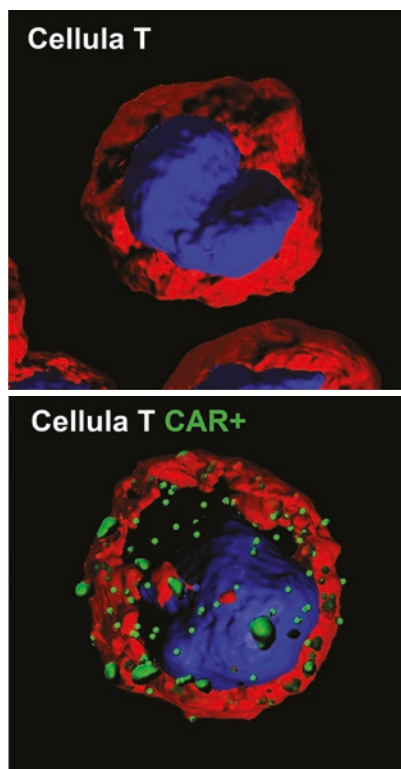
⁷ AIFA, *Terapie avanzate*, in www.aifa.gov.it, aggiornamento ottobre 2016

Figura 1.3 **Terapia CAR-T**

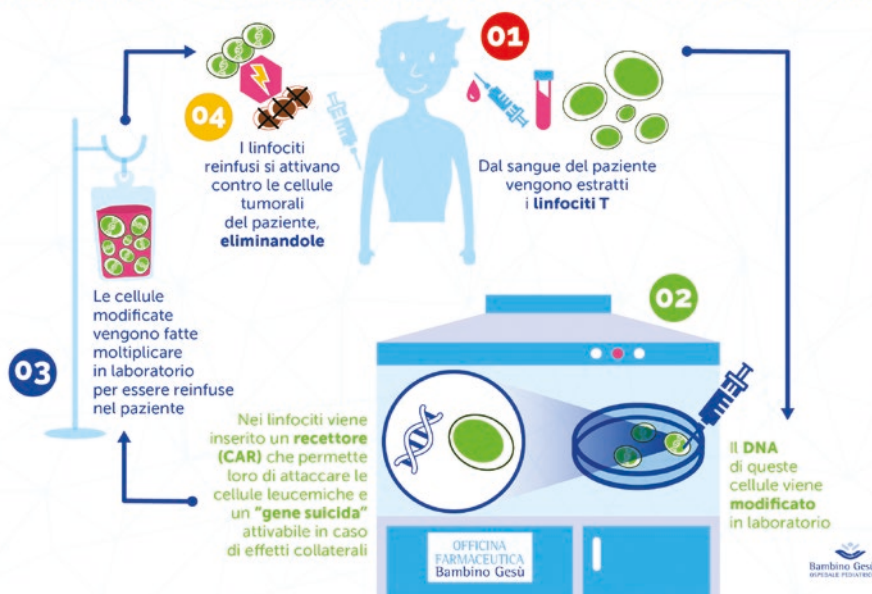
Fonte: Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Cellule T ingegnerizzate

Terapia effettuata al Bambino Gesù



I LINFOCITI T RIPROGRAMMATI CONTRO LA LEUCEMIA



A sinistra: Una cellula (linfocita) T non modificata geneticamente (in alto) e di una cellula (linfocita) T modificata attraverso un recettore chimerico antigenico (Chimeric Antigen Receptor, CAR, in basso) rivelato tramite la tecnica dell'immunofluorescenza. Il recettore CAR è visualizzato in verde, la membrana cellulare in rosso e il nucleo in blu.

A destra: terapia CAR-T per il trattamento della leucemia

cellule o tessuti non destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni essenziali originali. Possono essere usati per curare, diagnosticare o prevenire le malattie;

- **medicinali di ingegneria tissutale:** questi contengono cellule o tessuti che sono stati modificati in modo da poter essere utilizzati per riparare, rigenerare o sostituire tessuti umani;
- **medicinali di terapia avanzata combinati:** questi contengono uno o più dispositivi medici come parte integrante del medicinale. Un esempio sono le cellule fatte crescere su matrici biodegradabili o supporti sintetici.

La tecnica usata nell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù mostra come questi progressi della medicina stiano affiancando sempre più alle terapie convenzionali, migliorandone l'efficacia o subentrando in caso di fallimento delle prime.

1.2. I FARMACI INNOVATIVI APPROVATI IN EUROPA E IN ITALIA

Fornire ai pazienti le nuove terapie disponibili in tempi ragionevoli rappresenta una sfida importante per tutti i sistemi sanitari. L'accesso a questi farmaci risulta di fondamentale importanza per tutti quei pazienti affetti da patologie ritenute incurabili ma anche per chi, grazie alle nuove terapie, può godere di una maggiore sopravvivenza rispetto al passato o una migliore qualità della vita, entrambi aspetti fondamentali in campo oncologico.

Nel 2017 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato la commercializzazione di 35 "new active substances", di cui 11 in campo oncologico, 4 nella lotta alle infezioni, 3 in campo endocrinologico, 4 nel settore dell'immunologia/reumatologia/trapianti, 5 in campo neurologico, 2 nel settore uro-nefrologico,

Tabella 1.2 Le 35 new active substances approvate dall'EMA nel 2017

Fonte: EMA, Human medicines highlights 2017, 23.01.2018

Settore	Nome farmaco
Oncologia	Axumin, Bavencio, Besponsa, Fotivda, Kisqali, Lutathera, Rydapt, Tecentriq, Tookad, Varuby, Zejula
Infettivologia	Maviret, Prevmis, Trumenba, Vosevi
Endocrinologia	Crysvita, Ozempic, Xermelo
Immunologia/Reumatologia/Trapianti	Kevzara, Spherox, Tremfya, Xeljanz
Neurologia	Brineura, Ocrevus, Oxervate, Reagila, Spinraza
Uro-nefrologia	Lokelma, Veltassa
Ematologia/Emostaseologia	Adynovi, Refixia
Pneumologia/Allergologia	Fasenra
Dermatologia	Dupixent, Kyntheum
Epatologia/Gastroenterologia	Alofisel

2 Ematologia/Emostaseologia, 1 nel settore della pneumologia/allergologia, 2 nella dermatologia, 1 nell'epatologia/gastroenterologia, come è possibile osservare nella Tabella 1.2.

Ricordiamo inoltre la presenza, tra queste 35 nuove terapie, di due prodotti medicinali di terapia avanzata, Spherox e Alofisel. Il primo, costituito da sferoidi⁸ di condrociti umani autologhi associati a matrice per impianto sospesi in soluzione isotonica di cloruro di sodio, è indicato nella riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, Società Internazionale per la Riparazione della Cartilagine [International Cartilage Repair Society, ICRS]) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm² negli adulti⁹, mentre il secondo è costituito da un preparato di cellule staminali mesenchimali adulte umane allogeneiche espanse, estratte da tessuto adiposo (allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cells, eASC), utilizzato per il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole mostrino una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica¹⁰.

Mentre l'EMA definisce un farmaco innovativo come "a medicine that contains an active substance or combination of active substances that has not been authorised before"¹¹, nel nostro Paese l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha il compito di definire i criteri di innovatività di un farmaco, autorizzarne o meno l'entrata in commercio e valutarne il prezzo ed il rimborso.

Secondo quanto riportato dal position statement della Fondazione GIMBE, "Determina AIFA per la classificazione dei farmaci innovativi: analisi metodologica e monitoraggio dell'applicazione" (Evidence, Ottobre 2017), il 10 luglio 2007 la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA ha approvato un documento per valutare e classificare l'innovatività terapeutica dei farmaci attraverso l'applicazione di un algoritmo che, combinando dei punteggi relativi a trattamenti già disponibili e agli effetti terapeutici, permette di determinare il grado di innovazione terapeutica del prodotto sottoposto a valutazione. Applicando quanto previsto da questo documento, l'AIFA ha aggiornato periodicamente l'elenco dei medicinali che possiedono il requisito dell'innovatività terapeutica, "importante" o "potenziale" ai sensi dell'art. 1

⁸ Gli sferoidi sono aggregati sferici di condrociti umani autologhi espansi ex vivo e di matrice extracellulare auto-sintetizzata.

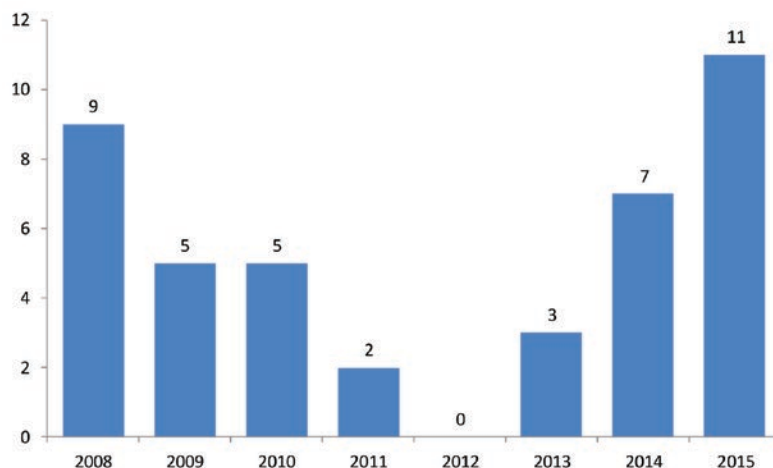
⁹ EMA, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del farmaco Spherox

¹⁰ EMA, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del farmaco Alofisel

¹¹ EMA, "Innovation in medicines", in www.ema.europa.eu

Figura 1.4 Farmaci innovativi approvati da AIFA per anno 2008-2015

Fonte: Rapporto OSMED 2015



N.B. è stata considerata la data della pubblicazione in G.U. e sono state utilizzate le liste dei farmaci innovativi pubblicate da AIFA

comma 1 dell'accordo 18 novembre 2010. La legge di bilancio 2017 ha successivamente stanziato 500 milioni di euro all'anno per i farmaci innovativi, oncologici e non. Nel pieno rispetto dei tempi previsti dal comma 402 della legge di bilancio 2017, AIFA ha emanato la determina 519/2017, pubblicata in G.U. il 5 aprile 2017, che approva i criteri per la definizione dei farmaci innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito di innovatività oltre al modulo per la richiesta dell'innovatività. Il 18 settembre 2017 l'AIFA, con la determina 1535/2017, ha aggiornato e sostituito la 519/2017.

Il numero di farmaci innovativi approvati dall'AIFA dipende dunque dal grado di innovatività riconosciuto ai singoli prodotti, ovvero dalla stessa definizione di "innovatività" di cui si tiene conto. Il Rapporto nazionale 2015 dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OSMED), *"L'uso dei farmaci in Italia"* mostra il numero di farmaci innovativi approvati in Italia dal 2008 al 2015 (Figura 1.4).

Il Rapporto OSMED 2016 riporta che nel 2016 "la Commissione tecnico Scientifica dell'AIFA ha inoltre attribuito il carattere dell'innovatività a quattro farmaci, tre dei quali oncologici". Il documento afferma inoltre che "il 2016 è stato un anno importante soprattutto per i grandi sforzi messi in atto per garantire l'accesso ai farmaci innovativi per i quali nel 2017 sono stati istituiti due fondi, uno per i farmaci

innovativi oncologici e l'altro per i farmaci innovativi non oncologici, con uno stanziamento economico, ciascuno, di 500 milioni di euro".

Recentemente l'AIFA ha definito un nuovo modello di attribuzione del grado di innovatività dei farmaci che tiene conto di quanto l'introduzione del nuovo medicinale risulti necessaria per rispondere alle esigenze terapeutiche dei pazienti (bisogno terapeutico), dell'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili (valore terapeutico aggiunto), e della qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta (qualità delle prove). Bisogno terapeutico e valore terapeutico aggiunto sono stati graduati in 5 livelli, ovvero massimo, importante, moderato, scarso, assente, mentre la qualità delle prove viene valutata come alta, moderata, bassa, molto bassa, secondo quanto descritto nel metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Un farmaco viene considerato innovativo quando il bisogno terapeutico e il valore terapeutico aggiunto risultano entrambi di livello "Massimo" o "Importante", con una qualità delle prove a sostegno della documentazione "Alta". Un farmaco considerato innovativo può essere inserito nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, godere dei benefici economici previsti dalla legge e dell'inserimento nei Prontuari

Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente. La durata massima del riconoscimento dell'innovatività e dei relativi benefici è di 36 mesi, ma la permanenza del carattere di innovatività potrà essere riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustificano la rivalutazione.

L'innovatività condizionata (o potenziale) comporta invece l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente e la rivalutazione del grado di innovatività in questo

caso avviene a 18 mesi dalla sua concessione. Se il farmaco, previa rivalutazione dovuta alla disponibilità di nuove evidenze, dovesse ottenere l'innovatività piena potrà godere dei relativi benefici per il tempo residuo di durata prevista mentre, in caso di evidenze che smentiscano le precedenti, l'innovatività non solo non verrà confermata ma i benefici ad essa connessi decadranno, dando origine a una nuova negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

Tabella 1.3 Elenco dei medicinali rientranti nel Fondo farmaci innovativi (non oncologici)

Fonte: AIFA, Aggiornamento 21.12.2017

Farmaco	Principio attivo	Indicazioni	Classe	Data efficacia	Data scadenza
SOVALDI	sofosbuvir	epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti	A Classe C - a partire dalla data del 02/06/17	20/12/2014	01/06/2017
OLYSIO	simeprevir	epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti	A	27/06/2015	23/02/2018
VIEKIRAX	ombitasvir, paritaprevir, ritonavir	epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti	A	24/05/2015	23/05/2018
EXVIERA	dasabuvir	epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti	A	24/05/2015	23/05/2018
DAKLINZA	daclatasvir	epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti	A	05/05/2015	04/05/2018
KALYDECO	ivacaftor	Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film: trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 6 anni e di peso pari o superiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 18 anni, che hanno una mutazione R117H nel gene CFTR" Kalydeco 50mg e 75mg: fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari e superiore a 2 anni e di peso inferiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.	A	05/05/2015	04/05/2018
HARVONI	ledipasvir + Sofosbuvir	epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti	A Classe C - a partire dalla data del 02/06/17	14/05/2015	01/06/2017
EPCLUSA	sofosbuvir/velpatasvir	epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti	A	27/04/2017	26/04/2020
ZEPATIER	elbasvir/grazoprevir	epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti	A	04/02/2017	03/02/2020
STRIMVELIS	cellule autologhe CD34+	immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)	H	16/08/2016	15/08/2019
SPINRAZA	nusinersen	trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q	H	28/09/2017	27/09/2020
MAVIRET	glecaprevir/pibrentasvir	trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti	A	28/09/2017	26/04/2020

Tabella 1.4 **Elenco dei medicinali rientranti nel Fondo farmaci oncologici innovativi**

Fonte: AIFA, Aggiornamento 21.12.2017

Farmaco	Principio attivo	Indicazioni	Classe	Data efficacia	Data scadenza
PERJETA	pertuzumab	carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica	H	08/07/2014	07/07/2017
ABRAXANE	Nab paclitaxel	trattamento di prima linea adenocarcinoma metastatico del pancreas	H	21/02/2015	20/02/2018
ZYDELIG	idelalisib	leucemia linfatica cronica (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie linfoma follicolare (follicular lymphoma, FL) refrattario a due precedenti linee di trattamento	H	11/09/2015	10/09/2018
IMBRUVICA	ibrutinib	linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea in presenza della delezione del 17p o della mutazione TP53 per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata Imacroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata	H	05/01/2016	04/01/2019
OPDIVO	nivolumab	melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti. carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti	H	25/03/2016	24/03/2019
KEYTRUDA	pembrolizumab	melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA	H	11/05/2016	10/05/2019

L'AIFA riporta nel proprio sito, per renderli disponibili al pubblico, gli elenchi dei farmaci giudicati innovativi che accedono ai fondi ad essi dedicati, in particolare al "Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi" e al "Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi". Ogni elenco, di cui riportiamo l'aggiornamento al 21/12/2017 (Tabelle 1.3 e 1.4), è strutturato con:

- **"farmaco" - nome commerciale;**
- **"principio attivo";**
- **"indicazioni";**

- **"classe di rimborsabilità";**
- **"data efficacia"** - in considerazione della data di efficacia del relativo provvedimento di rimborsabilità;
- **"data scadenza"** - in considerazione della data di efficacia e della durata del requisito di innovatività attribuito al farmaco/indicazione.

Si tratta di farmaci importanti, in quanto in grado di fare la differenza nella cura di numerose patologie, soprattutto in campo oncologico e nella lotta all'epatite C cronica, e per questo motivo possono beneficiare di fondi ad hoc che ne promuovono l'accesso nel nostro Paese.

1.3. QUALITÀ DELLA VITA E PATOLOGIE POTENZIALMENTE LETALI: L'EVOLUZIONE DEI TRATTAMENTI PER LA CURA DELL'EPATITE C CRONICA, DELL'HIV E DEL CANCRO

L'evoluzione delle terapie ha dato origine, col passare degli anni, alla possibilità di ricorrere a trattamenti sempre più efficaci contro le patologie gravi, precedentemente ritenute letali, quali l'epatite C cronica, l'infezione dovuta ad HIV (Human Immunodeficiency Virus o virus dell'immunodeficienza umana) e il cancro.

Come abbiamo visto nel paragrafo precedente gran parte dei farmaci giudicati innovativi e ai quali è stato concesso l'accesso al fondo per i farmaci non oncologici vengono utilizzati per il trattamento di patologie infettive, epatite C cronica in primis, nel trattamento della quale l'arrivo degli antivirali ad azione diretta ha avuto un ruolo fondamentale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rileva che è stata stimata la presenza di 71 milioni di persone affette da epatite C cronica nel mondo e che un numero significativo dei malati cronici sviluppa cirrosi o cancro al fegato. Soltanto il 15-45% delle persone infette elimina spontaneamente il virus nel giro di 6 mesi, mentre il restante 60-80% sviluppa un'infezione cronica da HCV. Tra le persone che sviluppano l'infezione cronica, il rischio di andare incontro a cirrosi epatica entro 20 anni si aggira attorno al 15-30% dei casi. I decessi dovuti a epatite C arrivano a circa 399.000 l'anno, la maggior parte dei quali dovuti a cirrosi e carcinoma epatocellulare. Secondo l'aggiornamento pubblicato ad aprile 2018 dall'OMS¹², i farmaci antivirali attualmente presenti hanno un tasso di guarigione superiore al 95%, riducendo così il rischio di morte per cancro al fegato e cirrosi ma l'accesso alla diagnosi e al trattamento rimane ancora basso.

Il "Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve

termine per: nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica", pubblicato dalla Regione Emilia Romagna, aggiornato a febbraio 2018, riporta che l'infezione da HCV costituisce la più comune causa di epatite cronica, la cui lenta evoluzione raggiunge i 10-20 anni. Gli esiti a lungo termine sono molto variabili e, partendo da lesioni istologiche di lieve entità, si può arrivare a sviluppare cirrosi epatica ed epatocarcinoma. In molti casi l'infezione è asintomatica fino alle fasi più avanzate e il 70% di chi si infetta non sa di aver contratto il virus. Il documento riporta inoltre una prevalenza media dell'epatite C in Italia tra il 2,4% ed il 3,3% della popolazione generale. Lo scenario di cura di questa patologia è cambiato rapidamente dopo l'introduzione dei cosiddetti "Farmaci Antivirali ad Azione Diretta" (AAD), il cui capostipite, Sovaldi, a base del principio attivo Sofosbivir, è stato approvato dall'EMA in data 16/01/2014¹³, segnando un punto di svolta nella cura di questa infezione. Il trattamento dell'epatite C cronica si è infatti basato per molto tempo sull'uso dell'interferone (IFN) e della ribavirina (RBV) la cui somministrazione, anche se in grado di portare a guarigione molti pazienti, causava effetti collaterali tali da portare alla sospensione prematura del trattamento nel 10-20% dei casi¹⁴. L'introduzione dei primi Antivirali ad Azione Diretta (AAD) nel 2011, grazie all'entrata in commercio di Telaprevir e Boceprevir, ha permesso di concentrare l'azione farmacologica verso il meccanismo di replicazione del virus. Malgrado la presenza di un nuovo meccanismo d'azione, in grado di interferire direttamente con la replicazione virale, entrambi i farmaci richiedevano l'utilizzo di IFN e RBV. L'efficacia terapeutica, anche se maggiore rispetto alle terapie precedentemente proposte, si scontrava ancora con un profilo di sicurezza non ottimale e alla selezione di varianti virali resistenti, fattori che hanno portato molte aziende farmaceutiche a focalizzare i propri sforzi verso la ricerca di terapie più efficaci e

12 OMS, *Hepatitis C*, in www.who.int, aggiornamento aprile 2018

13 EMA, sezione *find medicine*, in www.ema.europa.eu

14 Regione Emilia Romagna, *Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine per: Nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica*, aggiornamento febbraio 2018

meno tossiche. Nel 2014 comparve dunque il primo AAD da utilizzare senza IFN e RBV, Sovaldi, a base del principio attivo Sofosbuvir, disponibile per l'acquisto in Italia a partire dal 7 gennaio 2015, successivamente venduto in combinazione con il principio attivo ledipasvir, nel farmaco Harvoni, disponibile nel nostro Paese da maggio 2015. Da marzo 2015 è invece stato possibile acquistare Olysio, a base del principio attivo Simeprevir, mentre, a partire da maggio dello stesso anno, sono stati commercializzati anche Daklinza (a base di daclatasvir), Viekirax (paritaprevir/ritonavir/ombitasvir) e Exviera (Dasabuvir). Nel 2017 sono apparsi nel mercato Zepatier (elbasvir/grazoprevir), nel mese di febbraio, Epclusa (sofosbuvir + velpatasvir), nel mese di maggio e Maviret (glecaprevir + pibrentasvir) ad ottobre. Si evidenzia inoltre che Epclusa costituisce il primo farmaco pangenotipico disponibile, caratteristica importantissima in quanto, al contrario dei farmaci precedentemente usati, da questo momento è stata data ai medici la possibilità di trattare tutti e 6 i genotipi virali di HCV con un solo farmaco.

Il virus dell'immunodeficienza umana (Human Immunodeficiency Virus, HIV) rappresenta un altro importante agente patogeno in grado di causare la cosiddetta "Sindrome da immunodeficienza acquisita", nota come AIDS (Acquired immune deficiency syndrome). Questa patologia, mortale negli anni Ottanta, viene oggi curata con terapie che hanno aumentato di gran lunga la sopravvivenza delle persone che ne sono affette. Il virus, trasmesso attraverso il contatto sessuale, il contatto con sangue infetto e tramite trasmissione verticale (da madre sieropositiva a figlio durante la gravidanza, il parto o l'allattamento al seno)¹⁵, risulta essere molto pericoloso in quanto capace di abbassare la funzionalità del sistema immunitario della persona che lo ospita. Fortunatamente i pazienti hanno ora a disposizione terapie sempre più efficaci e lo stesso team di Adam Trickey ha

dichiarato che il numero di decessi dovuti all'AIDS è andato calando dal 1996 al 2010¹⁶. In particolare tra il 1996 e il 2013 si è incrementata di dieci anni (dieci per gli uomini e nove per le donne) l'aspettativa di vita dei ventenni trattati nell'Unione Europea. In sostanza dunque l'aspettativa di vita di un ventenne avviato al trattamento anti-HIV dal 2008 in poi arriva ai 78 anni, avvicinandosi quindi a quella della popolazione generale.

L'HIV, come mostrato da AIDSinfo¹⁷, un servizio dello US Department of Health and Human Services (HHS), gestito dalla National Library of Medicine (NLM), è in grado di legarsi alla cellula CD4 con cui entra in contatto, fondere il proprio involucro (pericapside) con la membrana della cellula CD4, rilasciare all'interno della cellula un enzima denominato "trascrittasi inversa" che usa per sintetizzare DNA a partire dal proprio RNA, per consentire successivamente l'ingresso del proprio materiale genetico nel nucleo della cellula ospite. Una volta all'interno del nucleo, l'HIV utilizza un altro enzima, chiamato "integrasi", col quale integra il proprio DNA con quello della cellula ospite, in modo tale da produrre proteine e nuovi virus che, una volta rilasciati dalla cellula CD4, sono in grado di passare dallo stato immaturo (non infettivo) allo stato maturo (infettivo) attraverso l'uso dell'enzima "proteasi".

I farmaci rivolti contro l'HIV bloccano gli elementi, quali gli enzimi o recettori, di cui il virus necessita per effettuare il processo di replicazione sopra descritto. I progressi ottenuti dagli anni 80 in poi hanno permesso di frenare la replicazione del virus, grazie all'approvazione di numerosi farmaci, mostrati nella Figura 1.5.

La Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS (LILA) evidenzia che "l'avvento delle terapie antiretrovirali (nel 1996) ha determinato l'immediato crollo delle diagnosi di AIDS e della mortalità, restituendo alle persone con HIV un'aspettativa di vita paragonabile a quella della popolazione generale"¹⁸. Infatti, in

¹⁵ Rete AIDS, *Contenuti scientifici relativi all'infezione da HIV e all'AIDS*, Aggiornamento maggio 2017

¹⁶ Trickey A. et al., *Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies*, The Lancet, 2017

¹⁷ AIDSinfo, sezione infografiche, *The HIV Life Cycle*, in aidsinfo.nih.gov

¹⁸ LILA, *Hiv/Aids: l'essenziale in sintesi*, in www.lila.it, aggiornamento aprile 2016

Figura 1.5 Trattamenti per l'HIV approvati dalla FDA dal 1980 al 2018

Fonte: AIDSinfo

'80-'84	1981 First AIDS cases reported in the United States				
'85-'89	1987 Zidovudine (NRTI)				
'90-'94	1991 Didanosine (NRTI)	1992 Zalcitabine (NRTI)	1994 Stavudine (NRTI)		
'95-'99	1995 Lamivudine (NRTI) Saquinavir (PI)	1996 Indinavir (PI) Nevirapine (NNRTI) Ritonavir (PI)	1997 Combivir (FDC) Delavirdine (NNRTI) Nelfinavir (PI)	1998 Abacavir (NRTI) Efavirenz (NNRTI)	1999 Amprenavir (PI)
'00-'04	2000 Didanosine EC (NRTI) Kaletra (FDC) Trizivir (FDC)	2001 Tenofovir DF (NRTI)	2003 Atazanavir (PI) Emtricitabine (NRTI) Enfuvirtide (FI) Fosamprenavir (PI)	2004 Epizcom (FDC) Truvada (FDC)	
'05-'09	2005 Tipranavir (PI)	2006 Atripla (FDC) Darunavir (PI)	2007 Maraviroc (CA) Raltegravir (INSTI)	2008 Etravirine (NNRTI)	
'10-'14	2011 Complera (FDC) Nevirapine XR (NNRTI) Bilpivirine (NNRTI)	2012 Stribild (FDC)	2013 Dolutegravir (INSTI)	2014 Cobicistat (PE) Elvitegravir (INSTI) Triumeq (FDC)	
'15-'18	2015 Evotaz (FDC) Genvoya (FDC) Prezcobix (FDC)	2016 Descovy (FDC) Odefsey (FDC)	2017 Juluca (FDC)	2018 Biktarvy (FDC) Cimduo (FDC) Symfi (FDC) Symfi Lo (FDC) Ibalizumab (PAI)	

Drug Class Abbreviations:
CA: CCR5 Antagonist; FDC: Fixed-Dose Combination; FI: Fusion Inhibitor; INSTI: Integrase Inhibitor; NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; PE: Pharmacokinetic Enhancer; PI: Protease Inhibitor; PAI: Post-Attachment Inhibitor
Note: Drugs in gray are not available in the United States and/or are no longer recommended for use in the United States by the HHS HIV/AIDS medical practice guidelines. These drugs may still be used in fixed-dose combination formulations.

AIDSinfo

manca di cure efficaci, l'HIV porterebbe, con il passare degli anni, alla distruzione delle cellule CD4 del sistema immunitario dell'organismo, evento che, protratto nel tempo, dà origine all'AIDS conclamato (Figura 1.6).

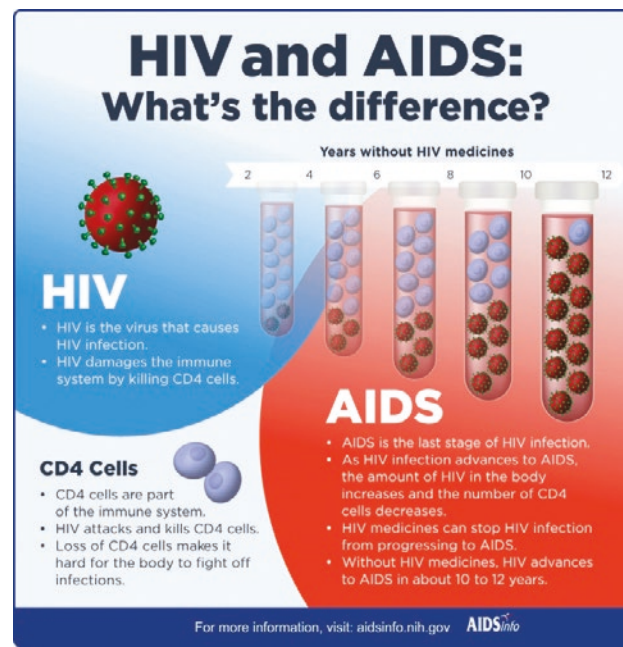
Tra i principali farmaci usati in terapia troviamo quelli appartenenti alle seguenti classi, che differiscono tra loro per il meccanismo d'azione:

- inibitori della trascrittasi (RTI), suddivisi in nucleosidici (NRTI) e non nucleosidici (NNRTI);
- inibitori della proteasi (IP);
- inibitori di fusione (IF);
- inibitori dell'integrasi (INSTI);
- inibitori del co-recettore CCR5.

Affinché la terapia sia efficace è necessario combinare diverse classi di farmaci (terapia antiretrovirale di combinazione, cART) e la loro assunzione è quotidiana. Le terapie disponibili non sono ancora in grado di eliminare completamente l'HIV ma ne riducono la quantità di virus nell'organismo, consentendo di

Figura 1.6 Differenza tra infezione da HIV e AIDS

Fonte: AIDSinfo



prevenire ulteriori problemi di salute e riducendone la trasmissione.

Il caso dell'epatite C e dell'infezione da HIV mostrano come infezioni un tempo capaci di condurre al decesso dei pazienti in poco tempo siano ormai trattabili attraverso terapie in grado di curare i cittadini o di indurre la cronicizzazione di una patologia considerata in precedenza letale.

Importanti passi in avanti sono stati ottenuti anche in campo oncologico, dove l'introduzione di nuovi farmaci ha consentito di modificare drasticamente il decorso di vari tipi di tumore.

La timeline pubblicata dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO) offre un esempio di come l'arrivo di nuove terapie abbia radicalmente cambiato il modo di trattare i pazienti colpiti da linfoma. Dopo la radioterapia, usata nel 1945 per il linfoma di Hodgkin, si è passati alla chemioterapia, il cui uso venne approvato per il cancro nel 1949¹⁹. Il 1974 fu invece commercializzata la doxorubicina, un antibiotico antineoplastico, ampiamente usato nel trattamento di vari tipi di cancro e di particolare importanza nella cura del linfoma diffuso a grandi cellule B, un tipo di linfoma particolarmente aggressivo. Nel 1975

19 ASCO, *Cancer Progress Timeline* su Linfoma, in www.asco.org

si giunse al trapianto di midollo osseo e all'utilizzo della doxorubicina in combinazione con bleomicina, vinblastina e dacarbazina, in modo tale da ottenere minori effetti collaterali e una maggiore efficacia rispetto alle terapie utilizzate in precedenza. Nel 1976, grazie al regime CHOP (uno schema di chemioterapia costituito ciclofosfamide, doxorubicina; vincristina e prednisone) si raggiunse un aumento dei tassi di guarigione per il linfoma non-hodgkin, mentre nel 1980 la diagnostica per immagini riuscì a rimpiazzare la chirurgia per lo staging del linfoma di Hodgkin. Ricordiamo inoltre che nel 1995 si ottenne un aumento della sopravvivenza in caso di recidiva da linfoma non-hodgkin grazie al trapianto di midollo, mentre nel 1997 la prima terapia mirata contro il cancro, ovvero rituximab, venne approvata dalla FDA. Nel 1998 il trapianto di cellule staminali da donatore compatibile, infuse dopo bassi dosaggi di chemioterapia e radioterapia, permise ai pazienti over 50 di combattere il linfoma. Nel 2002 fu introdotta la radioimmunoterapia e l'aggiunta di rituximab alla CHOP portò ad un aumento della sopravvivenza dei pazienti. Nel 2005 Bortezomib portò alla riduzione dei tumori a cellule mantellari. Nel 2008

arrivò il primo farmaco specifico contro il linfoma a cellule T, il pralatrexato, mentre nel 2013 ibrutinib venne approvato per il trattamento di due tumori del sangue difficili da trattare (linfoma mantellare e la leucemia linfocitica cronica). Infine il 2015 fu segnato dall'uso dell'immunoterapia nei pazienti con linfoma di Hodgkin resistenti al trattamento.

L'arrivo di soluzioni terapeutiche in grado di aumentare la sopravvivenza dei pazienti, come quelle precedentemente descritte, si riflette nell'aumento della popolazione affetta da cronicità e non di rado polimorbida. La promozione di una maggiore aderenza terapeutica, nell'ottica di uno o più trattamenti di lungo periodo, deve essere oramai garantita per gestire l'attuale domanda di cura. La definizione di farmaco innovativo, da cui dipende una maggiore promozione all'interno del Paese di farmaci che possono fare la differenza nel trattamento delle cronicità, dovrebbe dunque tener conto di quanto l'arrivo di una nuova soluzione terapeutica risulti in grado di migliorare l'aderenza e, di conseguenza, l'efficacia delle cure, diminuendo le riacutizzazioni attraverso, ad esempio, una nuova frequenza di assunzione o una differente via di somministrazione.

CAPITOLO 2

Inside the box:
spesa sanitaria
e innovazione
farmaceutica

2.1. L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE NEL SETTORE SANITARIO: SPESA SANITARIA E SPESA FARMACEUTICA IN UN CONFRONTO EUROPEO

La spesa sanitaria totale incide sul PIL italiano per l'8,9%, di poco al di sotto del dato medio europeo (9%) ma distante dai valori che si registrano in Germania (11,3%), Francia (11%) e Belgio (10,4%) (Figura 2.1). Ponendo l'attenzione sulla sola componente pubblica si evidenzia che in Italia il rapporto tra spesa sanitaria pubblica e Prodotto interno lordo (PIL) è del 6,7% in linea col dato medio europeo (Figura 2.2).

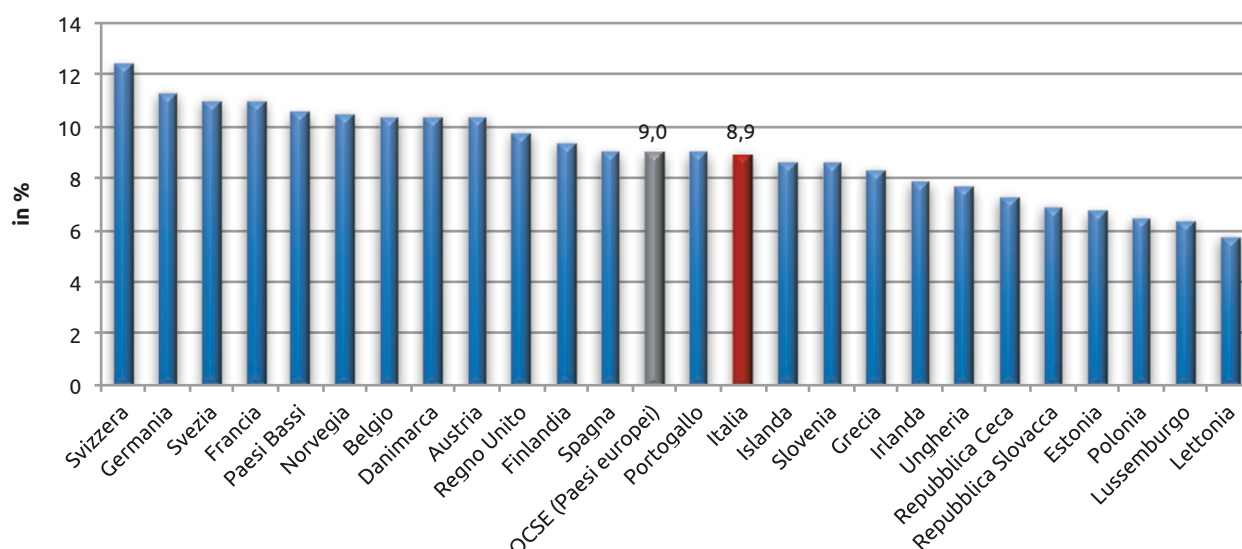
Negli ultimi anni nel nostro Paese si è assistito ad una progressiva riduzione del peso della spesa sanitaria pubblica sul PIL a fronte di un aumento dell'incidenza della spesa privata che è giunta al 2,2% del PIL. La capacità assistenziale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si è ridotta e si è dunque registrato un inesorabile arretramento del finanziamento pubblico alla sanità che ha costretto i cittadini ad attingere alle proprie tasche per accedere alle cure o nel peggiore dei casi li ha costretti

a rinunciare a curarsi. Nel 2017 la spesa sanitaria privata delle famiglie italiane è stata pari a 37,3 miliardi di euro. Nel 2013-2017 essa è aumentata in termini reali del 9,6%, mentre la spesa totale per consumi del 5,3%; nel 2016-2017 gli incrementi reali sono stati rispettivamente del 2,9% e dell'1,5%. Dunque, ne emerge che la spesa sanitaria privata in capo alle famiglie italiane sta aumentando ad un ritmo più intenso della loro spesa totale per consumi. Inoltre, la spesa sanitaria privata dovrebbe raggiungere per fine 2018 la cifra record di ben 40 miliardi di euro. Il trend che ormai si rileva da tempo mostra un aumento della quota della spesa sanitaria privata sulla spesa totale rispetto, invece, ad una riduzione dell'incidenza della spesa sanitaria pubblica sulla spesa sanitaria totale e desta molta preoccupazione in quanto aumentano le disuguaglianze tra i cittadini: infatti, la spesa sanitaria privata in rapporto alla spesa totale per consumi pesa di più per le famiglie con reddito familiare più basso²⁰.

Una componente rilevante della spesa sanitaria è la spesa per i farmaci. Secondo i dati OCSE (2017), in Italia il peso della spesa farmaceutica sulla spesa

Figura 2.1 Spesa sanitaria totale in % del PIL nei Paesi europei membri dell'OCSE (2016)

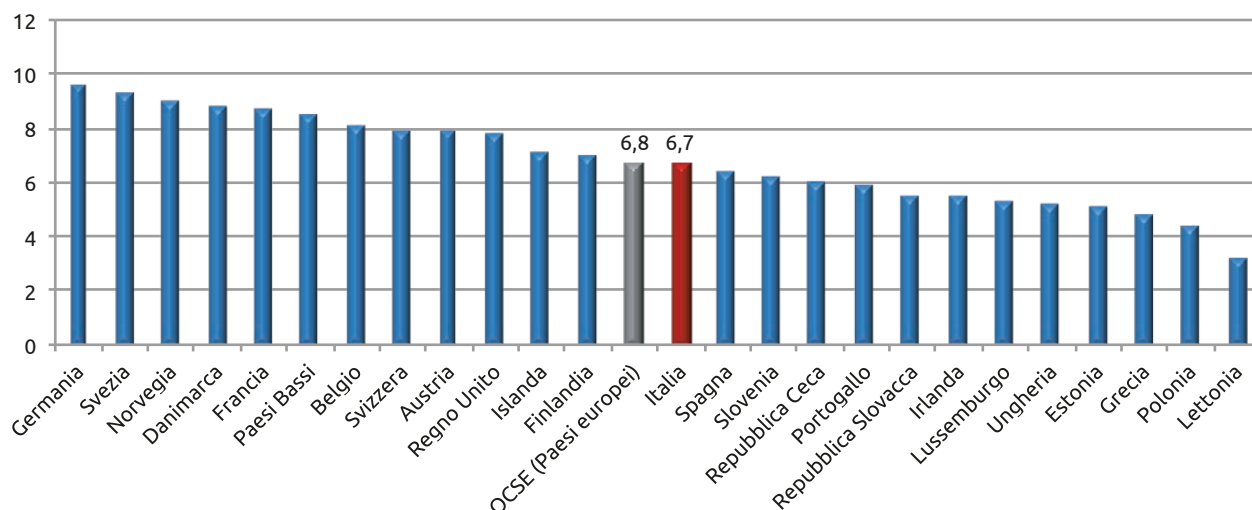
Fonte: OECD Health Statistics 2017



²⁰ Censis, RBM ASSICURAZIONE SALUTE, LA SANITÀ DEL RANCORE, IL RANCORE PER LA SANITÀ - SCENE DA UN PAESE DISEGUALE, 2018

Figura 2.2 Spesa sanitaria pubblica in % del PIL nei Paesi europei membri dell'OCSE (2016)

Fonte: OECD Health Statistics 2017

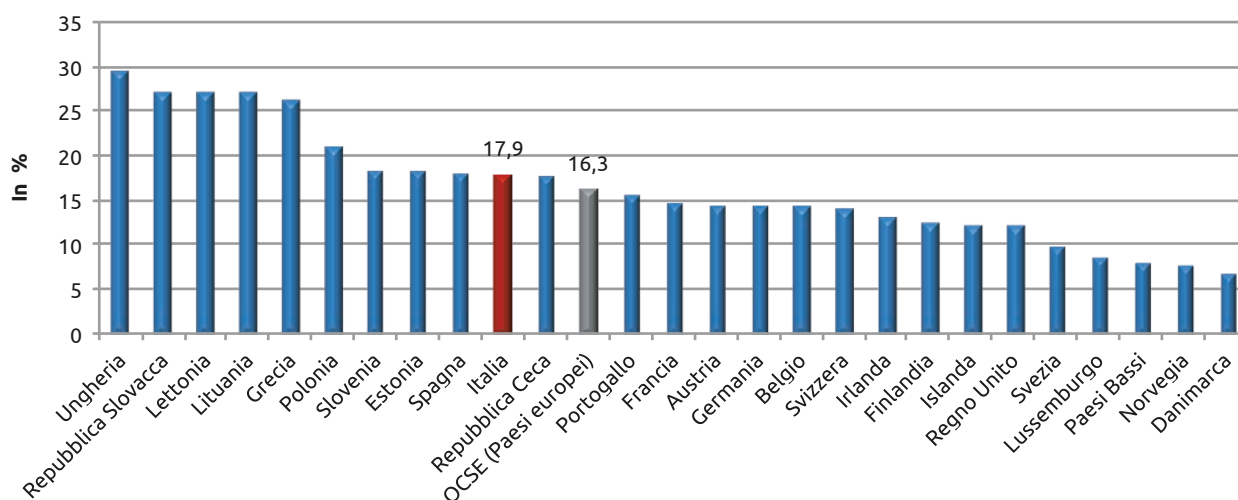


sanitaria è stato circa del 18% nel 2015, con una differenza di circa 1,6 p.p. rispetto alla media dei Paesi europei membri dell'OCSE (16,3%) (Figura 2.3)²¹. Il 62% della spesa farmaceutica è stata finanziata dal settore pubblico, mentre il 38% è out-of-pocket. È sorprendente il confronto con la Germania, dove più

dell'80% della spesa farmaceutica è finanziata dallo Stato. In Francia la percentuale diminuisce (71%) ma resta comunque superiore di 9 p.p. rispetto al dato italiano. Nel nostro Paese spicca l'assenza di fondi sanitari integrativi per l'assistenza farmaceutica (Figura 2.4).

Figura 2.3 Spesa farmaceutica* in % della spesa sanitaria nei Paesi europei membri dell'OCSE (2015)

Fonte: OECD Health Statistics 2017

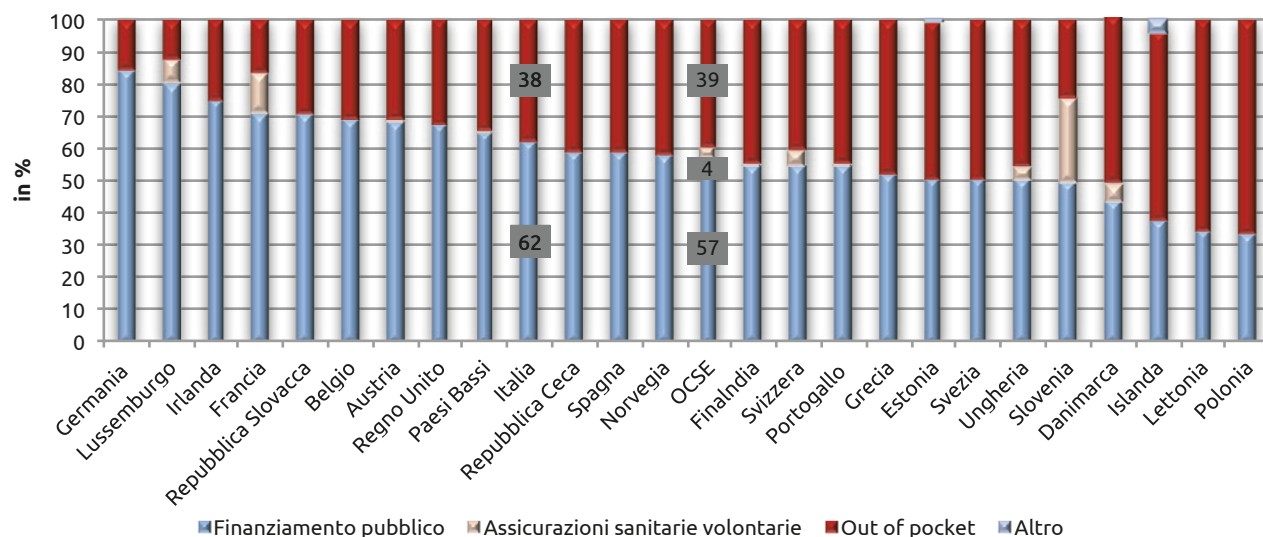


*esclusa ospedaliera

²¹ Nella statistica OSCE, la spesa farmaceutica comprende le spese per i farmaci soggetti a prescrizione e l'automedicazione, spesso indicati come prodotti da banco. In alcuni paesi sono inclusi anche altri beni medici non durevoli. I prodotti farmaceutici consumati negli ospedali e in altri contesti sanitari sono esclusi. Le spese finali per i prodotti farmaceutici comprendono i margini all'ingrosso e al dettaglio e l'imposta sul valore aggiunto. La spesa farmaceutica totale si riferisce nella maggior parte dei paesi alla spesa "netta", ossia rettificata per eventuali sconti pagabili da produttori, grossisti o farmacie (Fonte OCSE).

Figura 2.4 Spesa farmaceutica* per tipo di finanziamento nei Paesi europei membri dell'OCSE (2015)

Fonte: OECD Health Statistics 2017



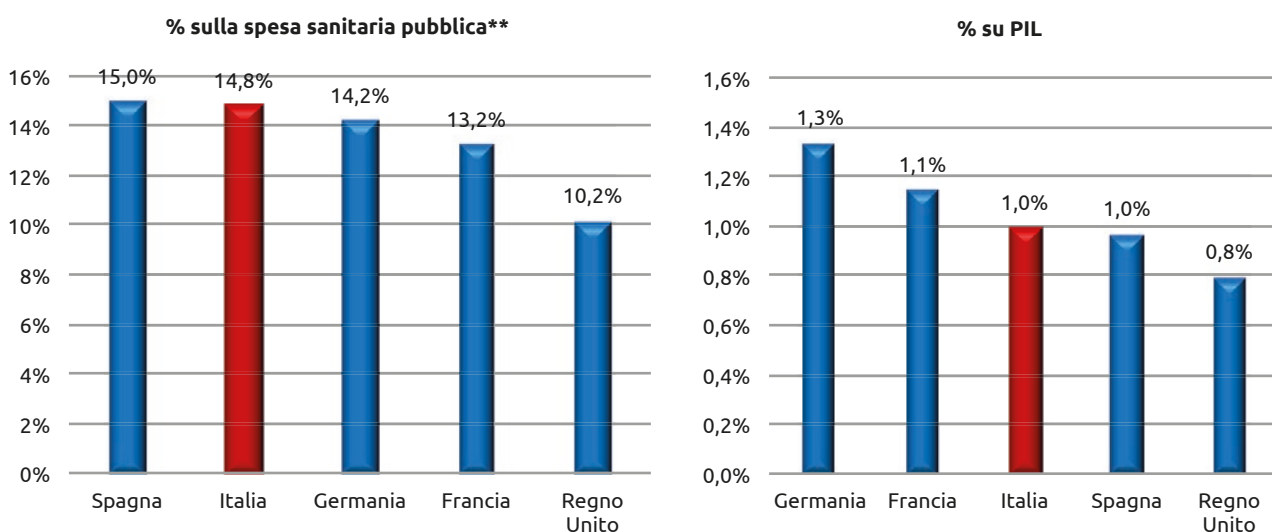
*esclusa ospedaliera

Se confrontiamo per i 5 grandi Paesi UE il peso della spesa farmaceutica pubblica (o meglio della sua componente non ospedaliera, l'unica ad essere rilevata secondo i dati OCSE) sulla spesa sanitaria pubblica e sul PIL (Figura 2.5), osserviamo che in Italia la componente pubblica della spesa farmaceutica incide per il 14,8% sulla spesa

sanitaria finanziata dal SSN, poco meno che in Spagna (15,0%) ma più che in Germania (14,2%), Francia (13,2%) e decisamente di più rispetto al Regno Unito (10,2%). Se passiamo alla quota sul PIL, stavolta è la Germania a guidare (1,3%), seguita dalla Francia (1,1%) con Italia e Spagna a pari merito (1,0%) e infine il Regno Unito (0,8%).

Figura 2.5 Incidenza della spesa farmaceutica pubblica* (2015)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Eurostat e OCSE



*esclusa ospedaliera

**finanziamento dello Stato e finanziamento con contributi obbligatori

2.2. LA SPESA SANITARIA E FARMACEUTICA IN ITALIA

Secondo l'ultimo aggiornamento del Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF), la spesa sanitaria corrente è stata nel 2016 pari a 112 miliardi di euro, in aumento dell'1% rispetto all'anno precedente. Allo stesso tempo il valore del finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale è arrivato a 110 miliardi di euro nel 2015 e 111 miliardi di euro nel 2016 (Figura 2.6). Dal grafico sottostante si nota come la spesa sanitaria corrente in Italia abbia subito nel tempo un rallentamento significativo. La sua dinamica di crescita ha infatti subito una battuta d'arresto dopo il 2005 e negli ultimi cinque anni è cresciuta ad un CAGR di solo lo 0,4%; nello stesso periodo, il finanziamento ordinario del SSN ha registrato una crescita di poco più sostenuta.

2.1.1. Il labirinto della governance della spesa farmaceutica: elementi essenziali ed evoluzione dei silos-budget all'italiana

Nel corso del tempo, il settore farmaceutico è stato oggetto di molteplici provvedimenti regolatori mirati al governo e al contenimento della spesa

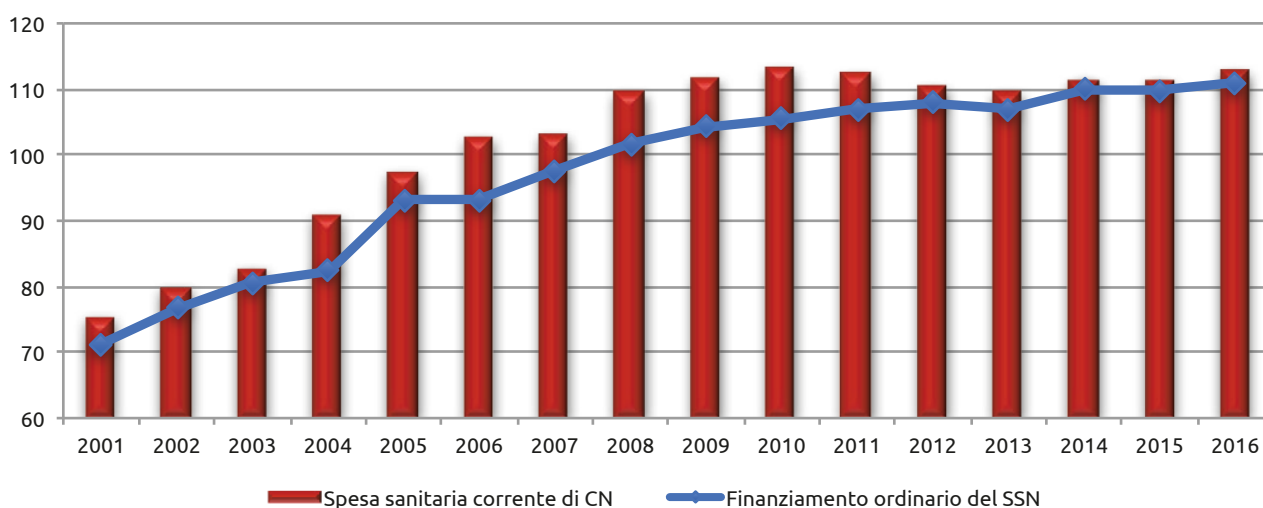
farmaceutica. Diversi sono stati gli interventi normativi che hanno inteso fornire gli strumenti necessari per una corretta programmazione e razionalizzazione della spesa farmaceutica.

Già il **Decreto legge 78/2010**²² ha posto in essere interventi di contenimento e razionalizzazione della spesa, tra cui:

- l'avvio di un confronto tecnico tra il Ministero della salute, il Ministero dell'economia e delle finanze, l'Agenzia nazionale del Farmaco e le associazioni di categoria maggiormente rappresentative, per la revisione dei criteri di remunerazione della spesa farmaceutica;
- la predisposizione, da parte dell'AIFA, di tabelle di raffronto tra la spesa farmaceutica territoriale delle singole regioni, con la conseguente definizione delle migliori soglie di appropriatezza relative alla prescrizione dei farmaci generici da parte dei medici del SSN. La norma ha inteso monitorare la spesa farmaceutica territoriale al fine di individuare la quota ottimale dei farmaci equivalenti prescritti a prezzo minore per categoria terapeutica equivalente, ovvero uguale composizione in principi attivi;
- la fissazione di linee guida per incrementare l'efficienza delle aziende sanitarie

Figura 2.6 Spesa sanitaria corrente di CN e finanziamento ordinario del SSN (mld di €)

Fonte: MEF, Il monitoraggio della spesa sanitaria (2017)



22 http://www.camera.it/leg17/561?appro=app_meccanismi_di_controllo_della_spesa_farmaceutica

nelle attività di immagazzinamento e distribuzione interna dei medicinali acquistati direttamente (art. 11, comma 8).

In seguito, il **Decreto legge 98/2011** ha esteso alle aziende farmaceutiche, a decorrere dal 2013, la partecipazione al ripiano della spesa ospedaliera (precedentemente a carico delle sole regioni) tramite il meccanismo del payback (prima previsto solo per la spesa territoriale)²³.

Successivamente, l'articolo 15 del **Decreto legge 95/2012** ha precisato le **misure di razionalizzazione e contenimento della spesa farmaceutica** introdotte dall'articolo 17 del D.l. 98/2011. Per quanto riguarda la **spesa farmaceutica territoriale**²⁴:

- abbassamento del tetto per la spesa farmaceutica territoriale (a livello nazionale ed in ogni regione) per il 2012, portato dal 13,3 al 13,1%. Dal 2013 decresce fino all'11,35%;
- incremento dei titoli degli sconti dovuti al SSN dai farmacisti e dalle aziende farmaceutiche sui medicinali di fascia A erogati in regime di SSN, che passano per i farmacisti dall'1,82% al 2,25% e per le aziende farmaceutiche dall'1,83% al 4,1%;
- ridefinizione del sistema di remunerazione della filiera distributiva del farmaco sulla base di un accordo tra l'AIFA e le associazioni di categoria maggiormente rappresentative. Il termine, originariamente fissato al 1° gennaio 2013, è stato posticipato nel tempo da diverse disposizioni normative. In ultimo, la legge di bilancio 2018 (art. 1, comma 1141 b) della legge 205/2017) ha rinviato il termine al 1° gennaio 2019. Solo con l'entrata in vigore del nuovo metodo di remunerazione, perdono di efficacia le disposizioni che prevedono l'imposizione di sconti e trattenute su quanto dovuto alle farmacie per le erogazioni in regime di SSN;
- conferma del meccanismo di ripiano totalmente a carico della filiera farmaceutica (aziende, grossisti, farmacisti) anche se, sempre a decorrere dal

2013, il payback è erogato dalle aziende farmaceutiche per il 25% alle sole regioni che hanno superato il tetto e per il restante 75% a tutte le regioni, secondo la percentuale del riparto del fabbisogno indistinto del SSN.

In riferimento alla **spesa farmaceutica ospedaliera**, il D.l. 95/2012, dal 2013, non solo ha incrementato il tetto di spesa (portato da 2,4 a 3,5 punti percentuali) ma ha anche rimodulato il ripiano dello sfondamento dello stesso. A decorrere dal 2013, il ripiano dello sfondamento del tetto della spesa ospedaliera (precedentemente a carico delle sole regioni) è infatti a carico delle aziende farmaceutiche per una quota pari al 50% del valore eccedente a livello nazionale; il restante 50% è a carico delle sole regioni nelle quali si sia superato il limite, in proporzione ai rispettivi valori eccedenti. Resta fermo che non è tenuta al ripiano la regione che abbia fatto registrare un equilibrio economico complessivo. Le aziende titolari di AIC effettuano versamenti (payback) a favore delle regioni e delle province autonome in proporzione alla quota di riparto delle complessive disponibilità del SSN, al netto delle quote relative alla mobilità interregionale²⁵.

Ulteriori misure nel settore della spesa farmaceutica sono state introdotte dall'art. 9-ter, commi 10 e 11, del **Decreto legge 78/2015 (Decreto Enti territoriali)** che ha previsto:

- la rinegoziazione in riduzione, da parte dell'AIFA ed entro il 30 settembre 2015, del prezzo dei farmaci a carico del SSN;
- l'inserimento dei medicinali equivalenti nel Prontuario farmaceutico nazionale, in sede di periodico aggiornamento dello stesso Prontuario, solo alla data di scadenza del brevetto o del certificato di protezione complementare del farmaco originatore di riferimento;
- contenimento del prezzo dei farmaci biotecnologici alla scadenza del brevetto sul principio attivo;
- rinegoziazione in riduzione del prezzo dei

23 Per un breve excursus sull'evoluzione dei tetti della spesa farmaceutica si veda il Rapporto I-Com, *PAYBACK STRIKES BACK? Quali tasselli per completare il puzzle della nuova governance farmaceutica*, 2017, pagg. 15-19.

24 <http://www.camera.it/leg17/561?appro=108>

25 <http://leg16.camera.it/561?appro=215&Farmaci+e+spesa+farmaceutica>

farmaci soggetti a rimborsabilità condizionata (payment-by-results, cost-sharing, risk-sharing, success fee, etc.).

La **legge di stabilità 2015 (legge 190/2014)**, commi da 593 a 598, ha invece introdotto disposizioni a favore dei **medicinali innovativi**, stabilendo che la definizione di innovatività, la sua valutazione ed il conferimento della qualifica di medicinale innovativo sono procedure di competenza dell'AIFA e delle sue Commissioni. Inoltre, nel tentativo di fronteggiare la spesa collegata all'innovazione terapeutica, la legge di stabilità 2015 ha istituito un **Fondo per il rimborso alle regioni per l'acquisto di medicinali innovativi**. Sono state poi introdotte nuove regole per il ripiano (payback) dello sfioramento del fondo aggiuntivo per la spesa per farmaci innovativi, precedentemente a carico di tutte le aziende farmaceutiche, in proporzione ai fatturati relativi ai medicinali non innovativi coperti da brevetto. La norma ha però introdotto un'eccezione: se il fatturato derivante dalla commercializzazione di un farmaco innovativo è superiore a 300 milioni di euro, la quota dello sfioramento imputabile al superamento del fondo aggiuntivo, resta, in misura pari al 20%, a carico dell'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) relativa al medesimo farmaco, e il restante 80% è ripartito, ai fini del ripiano, al lordo IVA, tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione dei rispettivi fatturati relativi ai medicinali non innovativi coperti da brevetto²⁶.

La **legge di stabilità 2016 (legge 208/2015)**, commi 569 e 570, è tornata ad occuparsi della somministrazione dei farmaci innovativi e del loro accesso, in una prospettiva di sostenibilità di sistema e di programmazione delle cure. Il comma 569 ha chiarito che le risorse costituenti la dotazione del Fondo per il rimborso alle regioni per l'acquisto di medicinali innovativi non dovevano essere calcolate ai fini del raggiungimento del tetto vigente della spesa farmaceutica territoriale. Il comma 570 ha invece previsto che il Ministero della salute, sentita l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e d'intesa

con la Conferenza Stato-Regioni, adotti, ogni anno, un programma strategico in materia di trattamenti innovativi, che definisca tra l'altro le priorità di intervento, le condizioni di accesso ai trattamenti, i parametri di rimborsabilità, le previsioni di spesa, gli schemi di prezzo, gli strumenti di garanzia e trasparenza, le modalità di monitoraggio e la valutazione degli interventi medesimi²⁷.

La **legge 11 dicembre 2016, n. 232** - meglio nota come **legge di bilancio 2017** - entrata in vigore il 1° gennaio 2017, ha revisionato parzialmente la governance farmaceutica.

I commi 398-399 rideterminano e rinominano i tetti sulla spesa farmaceutica. La percentuale dell'incidenza della spesa farmaceutica complessiva sul Fondo sanitario nazionale rimane invariata, pari al 14,85%, ma cambiano le percentuali delle sue componenti (territoriale e ospedaliera).

In particolare, il comma 398 ridetermina, a decorrere dall'anno 2017, il tetto della spesa farmaceutica ospedaliera - al lordo della spesa per i farmaci di classe A in distribuzione diretta e distribuzione per conto - nella misura del 6,89%, incrementandolo, dunque, di 3,4 p.p. circa rispetto al precedente tetto del 3,5%. Conseguentemente, il tetto della spesa farmaceutica ospedaliera assume la denominazione di «**tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti**». Ai sensi e per gli effetti di quanto previsto dal comma 398 del presente articolo, il tetto della spesa farmaceutica territoriale è rideterminato nella misura del 7,96% - riducendosi di 3,4 p.p. rispetto al precedente tetto dell'11,35% - e assume la denominazione di «**tetto della spesa farmaceutica convenzionata**» (art. 1. Co. 399, della legge 232/2016).

Dal 2008 al 2017, il tetto della spesa farmaceutica territoriale si è progressivamente ridotto passando dal 14% al 7,96% del finanziamento complessivo ordinario del Servizio sanitario nazionale. Viceversa, il tetto della spesa farmaceutica ospedaliera è andato via via aumentando, passando dal 2,4% al 6,89% del Fondo sanitario nazionale.

Nel tentativo di fronteggiare la spesa relativa

26 http://www.camera.it/leg17/522?tema=i_farmaci#uso_off_label_dei_farmaci__uso_compassionevole

27 <http://www.camera.it/leg17/561?appro=108>

all'innovazione farmaceutica, la legge di Bilancio 2017 ha confermato il **Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi** (art. 1, comma 400 della legge 232/2016) e ha istituito, a decorrere dal 1° gennaio 2017, un ulteriore **Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi** (art. 1, comma 401 della legge 232/2016). Entrambi i Fondi hanno una dotazione di 500 milioni di euro annui a valere sul livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale cui concorre lo Stato. Le somme dei Fondi sono versate in favore delle regioni in proporzione alla spesa sostenuta dalle regioni medesime per l'acquisto dei medicinali innovativi e oncologici innovativi (art. 1, comma 405 della legge 232/2016). Si è, inoltre, stabilito che la spesa per l'acquisto dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi concorre al raggiungimento del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l'ammontare eccedente annualmente l'importo di ciascuno dei fondi (art. 1, comma 406 della legge 232/2016).

In aggiunta a quanto riportato nei commi illustrati poc'anzi, il testo di legge chiedeva all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) di definire un nuovo modello di attribuzione del grado di innovatività dei farmaci. L'Agenzia, recependo quanto previsto dall'articolo 1, comma 402 della suddetta legge, ha stabilito - con la Determinazione n° 519/2017 - **i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi**²⁸. Ai sensi del comma 403, il requisito di innovatività permane per un periodo massimo di 36 mesi e ai sensi del comma 404, i sopraindicati farmaci sono soggetti a monitoraggio dei registri AIFA.

Inoltre, sono state previste nuove norme sulla sostituibilità dei farmaci biologici con i loro biosimilari e sull'acquisto dei farmaci biologici a brevetto scaduto. In ultimo, è stata prevista una specifica finalizzazione per l'acquisto dei vaccini ricompresi nel Nuovo Piano Nazionale Vaccini.

2.2.2. L'evoluzione della spesa farmaceutica

L'evoluzione della spesa farmaceutica (Figura 2.6) - componente rilevante come visto della spesa sanitaria - conferma sostanzialmente il trend in aumento della spesa farmaceutica ospedaliera che dal 2008 al 2016 è cresciuta del 67%, arrivando a 6,5 miliardi di euro nel 2016, quasi raddoppiando a partire dal 2008, anno in cui valeva 3,9 miliardi di euro. Al contrario la spesa territoriale è la voce di spesa che ha registrato la dinamica più contenuta, in aumento del 6% nell'intero periodo (Figura 2.7). È dunque evidente come la spesa ospedaliera, epicentro della maggiore innovazione, sia la componente che più ha inciso sull'andamento della spesa farmaceutica pubblica.

La spesa per i farmaci acquistati a carico del cittadino (comprensiva della quota di compartecipazione) è stata di 8,2 miliardi di euro nel 2016, con un aumento complessivo del 21% rispetto al 2008 e composta prevalentemente dai farmaci di classe C con obbligo di ricetta medica (Figura 2.7 e Figura 2.8).

Come già ricordato, prima della ridefinizione operata dalla legge di Bilancio 2017, la governance della spesa farmaceutica era fondata sui tetti del 3,5% per la spesa ospedaliera e dell'11,35% per la spesa territoriale. Come si può facilmente rilevare (Figura 2.9 e Figura 2.10), la spesa farmaceutica territoriale non ha quasi mai superato il tetto di spesa previsto nel periodo 2008-2016, ad eccezione del 2013, con uno sfondamento poco più che trascurabile (62 milioni di euro) e del 2015, in cui raggiunse i 12,7 miliardi di euro a fronte di un tetto di 12,4 miliardi di euro, superandolo dunque di poco più di 300 milioni di euro.

A differenza della spesa territoriale, la spesa ospedaliera è stata sempre superiore al tetto previsto nel periodo 2008-2016 anche a seguito dell'ampliamento del tetto avvenuto nel 2012 (dal 2,4% è passato al 3,5%). Nel 2016 la spesa ospedaliera da monitoraggio AIFA è stata pari a 5,4 miliardi di euro e ha sfiorato il tetto di 1,6 miliardi di euro.

28 Per maggiori approfondimenti si veda: 1) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-050420;2>) <http://www.aifa.gov.it/content/aifa-criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi>

Figura 2.7 Le voci della spesa farmaceutica (milioni di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OSMED

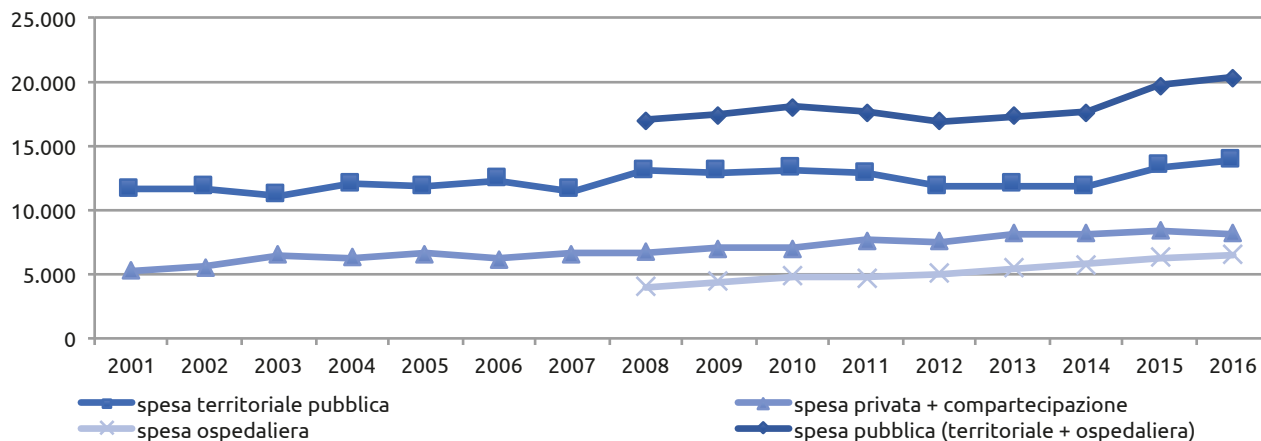


Figura 2.8 Le voci della spesa farmaceutica (indice 2008=100)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OSMED

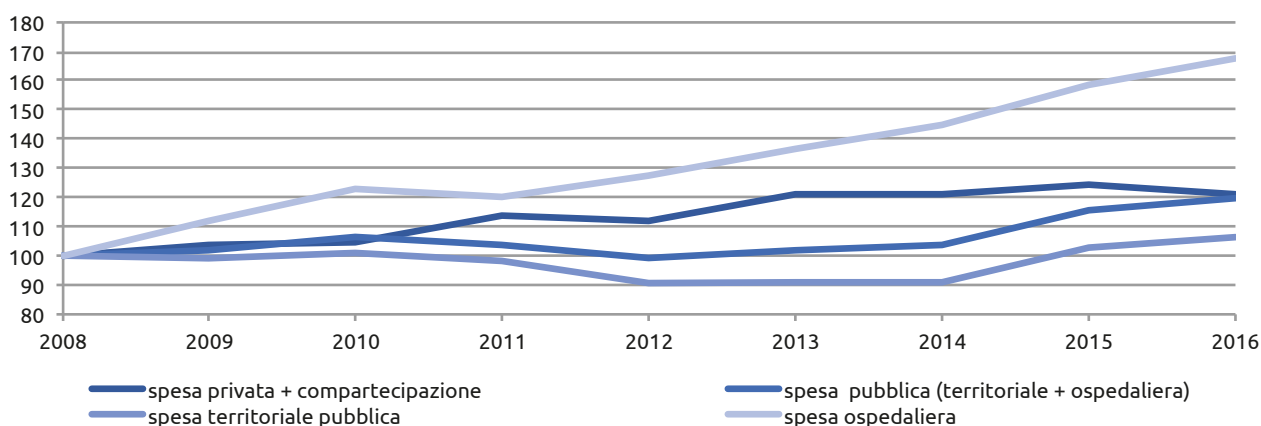


Figura 2.9 Spesa farmaceutica territoriale e scostamento dal tetto (milioni di euro)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati AIFA

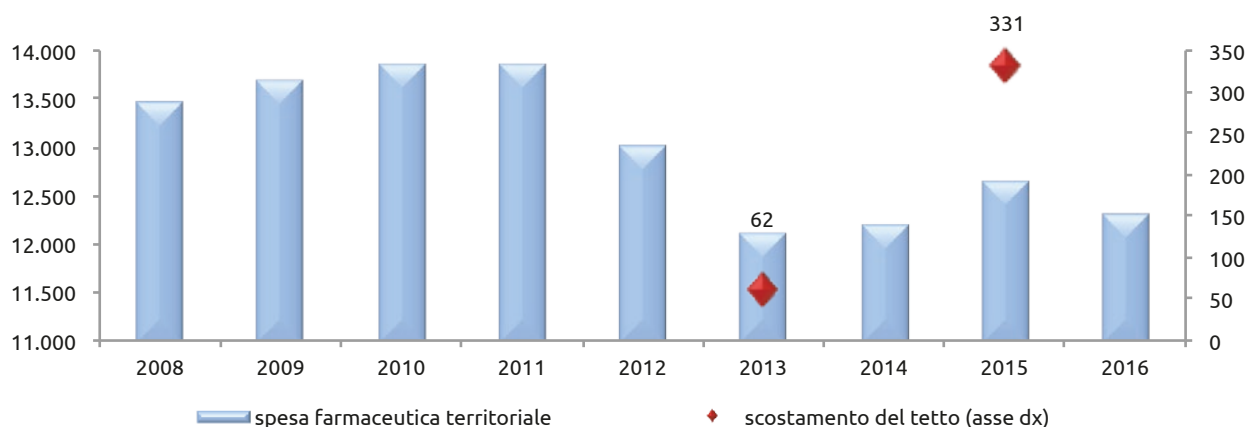


Figura 2.10 Spesa farmaceutica ospedaliera e scostamento dal tetto (milioni di euro)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati AIFA



2.2.3. Lo stato dell'arte del payback, ovvero il cancro della governance farmaceutica italiana

Malgrado la rideterminazione dei tetti di spesa, la spesa convenzionata anche per il 2017 rientra nei vincoli (Figura 2.11). Al contrario, la spesa farmaceutica ospedaliera (o acquisti diretti), nel 2017 ha oltrepassato nuovamente il tetto di circa 1,6 miliardi di euro. Anche per l'anno 2017 quindi è mancato l'equilibrio tra i tetti programmati per legge e la spesa reale e le aziende farmaceutiche sono nuovamente chiamate a ripianare l'eccedenza della spesa farmaceutica ospedaliera (payback).

La figura 2.12 ricapitola il valore dello scostamento dai tetti di spesa dal 2008 al 2017, mettendo in evidenza che, per quanto riguarda la territoriale, è stato quasi sempre negativo, ovvero la spesa farmaceutica territoriale è sempre rientrata nei vincoli imposti, restando al di sotto del tetto di spesa mediamente di circa 398 milioni di euro, ad eccezione del 2013 e del 2015. Lo scostamento, invece, della spesa ospedaliera è sempre stato positivo, ovvero la spesa farmaceutica ospedaliera ha sempre superato il vincolo imposto mediamente di circa 2 miliardi di € (1,34 miliardi di € in media nei 5 anni di applicazione del payback, oltrepassando sempre la soglia di 1,5 miliardi di € dal 2015 in avanti).

Figura 2.11 Verifica del rispetto dei tetti di spesa farmaceutica anno 2017

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati AIFA

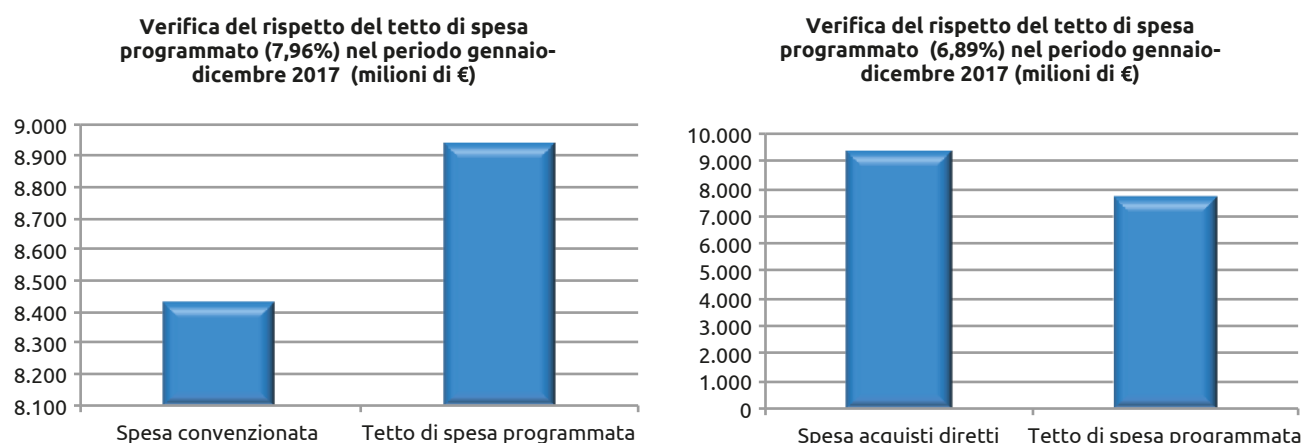
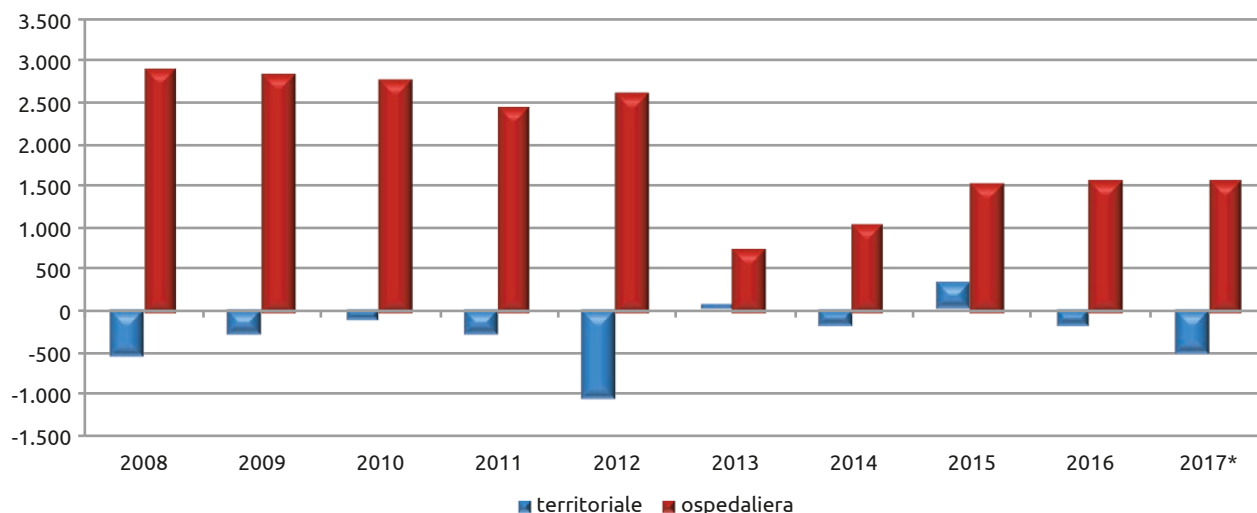


Figura 2.12 Valore dello scostamento dai tetti di spesa (milioni di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati AIFA



*La spesa territoriale è l'attuale spesa convenzionata; la spesa ospedaliera è l'attuale spesa denominata "acquisti diretti"

Con la **legge di bilancio 2018**, il legislatore, in particolare al comma 250, nell'intento di trovare una via d'uscita ai numerosi ricorsi al TAR da parte delle aziende farmaceutiche per il ripiano della spesa farmaceutica 2013-2015, ha previsto che: *"L'AIFA conclude entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge le transazioni con le aziende farmaceutiche titolari di AIC, relative ai contenziosi derivanti dall'applicazione dell'articolo 21, commi 2 e 8, del decreto-legge 24 giugno 2016, n. 113, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2016, n. 160, relativi al ripiano della spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera per gli anni 2013, 2014 e 2015, ancora pendenti al 31 dicembre 2017"*. Tuttavia, la legge di bilancio 2018 ha vincolato la possibilità delle transazioni sui contenziosi ancora pendenti a fine 2017 alle sole aziende farmaceutiche in regola con i pagamenti per il 2016 in base al comma 249: *"L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) è tenuta ad adottare la determinazione avente ad oggetto il ripiano dell'eventuale superamento del tetto della spesa farmaceutica territoriale e del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera per l'anno 2016 a carico di ogni singola azienda farmaceutica titolare di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge. Le aziende farmaceutiche provvedono alla corresponsione dell'importo dovuto entro i successivi trenta giorni"*. Dunque,

tale comma impone all'AIFA di adottare nei primi mesi dell'anno 2018 le Determinazioni aventi ad oggetto il ripiano dell'eventuale superamento del tetto della spesa farmaceutica territoriale e del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera per l'anno 2016 a carico di ogni singola azienda farmaceutica titolare di AIC, che nei successivi 30 giorni dovrà provvedere al pagamento, per consentire alle regioni di incassare il payback. Con la manovra del 2018, il legislatore è intervenuto anche al fine di definire l'esatto trattamento ai fini IVA (comma 394 e ss.), calcolato sui prezzi dei farmaci al lordo, delle somme che l'industria farmaceutica, dal 2013 al 2015, doveva restituire alle regioni ed alle province autonome ex art. 15 del Decreto legge n. 95/2012, a titolo di ripiano (parziale e nella misura del 50%) della spesa farmaceutica ospedaliera, in caso di sfioramento del tetto stabilito dalla legge.

La questione giuridica oggetto di contenzioso amministrativo e tributario è la possibilità di recuperare l'IVA applicata dalle imprese sulle cessioni di prodotti. Secondo il documento prot. 945-27/2015 della Agenzia delle Entrate lo sfioramento della soglia di spesa ospedaliera prefissata costituisce "una condizione risolutiva parziale stabilita ex lege, (...) che incide sull'obbligazione pecuniaria determinando la revisione del prezzo". Pertanto, se vi è la suddetta condizione al contempo si determina il presupposto per

emettere una nota di variazione in diminuzione dell'Iva addebitata in rivalsa in occasione della cessione dei prodotti farmaceutici, ai sensi dell'art. 26 del Dpr n. 633/1972. A tal riguardo, il legislatore conferma che l'Aifa dovrà procedere alla determinazione delle quote di ripiano per il superamento, nel 2016, del tetto della spesa farmaceutica al lordo dell'Iva in coerenza con la normativa vigente.

Nonostante i "buoni propositi" del legislatore, la stagione del contenzioso è ripartita e l'oggetto della contesa resta l'assegnazione definitiva dei budget di spesa aziendali per l'anno 2016. Si tratta di un blocco che dunque rimette in discussione anche le annualità dal 2013 al 2015 e a pagarne le conseguenze sono ovviamente dal canto loro le Regioni, che tra i vecchi payback, 2013-2015, e il payback 2016 registrerebbero un saldo negativo di 780 milioni di euro e l'industria farmaceutica, dall'altro, che ha già versato 880 milioni di euro per il payback 2013-2015, e 580 milioni di euro per il 2016.

Al centro del dibattito attuale, già con le prime dichiarazioni del nuovo Ministro della Salute, Giulia Grillo, c'è il completamento di una nuova governance farmaceutica, che al di là delle molte parole e dei pochi fatti dell'ultima Legislatura, è ancora in gran parte di là da venire. Chissà se in questo ambito si deciderà di mettere mano al payback, che, nell'esperienza di questi anni, si è dimostrato un meccanismo altamente distorsivo e allo stesso tempo di difficile gestione per il sistema farmaceutico e sanitario nel suo complesso.

2.3. LA QUALITÀ DELLE CURE: L'INFLUENZA DELLE NUOVE TERAPIE SULLO STATO DI SALUTE E SULLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI

La cronicizzazione di patologie ritenute in precedenza incurabili ha portato alla necessità di tenere maggiormente in considerazione i problemi derivanti da una non corretta aderenza terapeutica. Lo stesso Luca Pani, ex Direttore Generale dell'AIFA, ha affermato che *"la scarsa adesione alle prescrizioni*

del medico è la principale causa della mancanza di efficacia o di maggiori effetti collaterali delle terapie farmacologiche ed è associata a un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità, generando dunque un notevole danno sia per i pazienti sia per il sistema sanitario e, quindi, per l'intera società", proseguendo con *"maggiore adesione significa minore rischio di ospedalizzazione, minori complicanze associate alla malattia, maggiore sicurezza ed efficacia dei trattamenti e finanche riduzione dei costi per le terapie"*²⁹.

Garantire l'accesso alle migliori cure ai cittadini può dunque essere realizzato non solo promuovendo l'ingresso nel mercato di innovazioni radicali ma anche di quelle incremental, le prime basate sull'utilizzo di nuovi principi attivi o nuove metodologie, le seconde caratterizzate da una differente via o frequenza di somministrazione.

L'arrivo di una innovazione radicale consente infatti di curare patologie ritenute in precedenza incurabili, grazie ad esempio alla scoperta di una molecola in grado di bloccare un determinato segnale molecolare, mentre nel secondo caso si riesce a favorire una maggiore aderenza alle terapie prescritte, incrementando in questo modo l'efficacia ottenuta dal trattamento, diminuendo il numero di somministrazioni oppure effettuandole in maniera più agevole.

I risultati ottenuti dalle innovazioni radicali sono indubbi, ma assolutamente importanti risultano essere anche i benefici ottenuti dall'utilizzo di una nuova via di somministrazione o da una diminuzione della frequenza di assunzione del farmaco. Questo tipo di innovazione assume una particolare rilevanza nel momento in cui ci si focalizza sulla cura delle patologie croniche, compresi i tumori, il cui decorso è stato radicalmente modificato grazie all'arrivo di farmaci sempre più specifici. Un esempio di come il cambiamento della via di somministrazione consenta di ottenere numerosi benefici in caso di tumore ci viene offerto dalla dichiarazione di Americo Cicchetti - direttore di Altems e docente di Organizzazione aziendale dell'Università Cattolica del

29 Pani L., Farmaco e adesione terapeutica, termini di un contratto per la salute sostenibile, Quaderni della SIF, gennaio 2017

Sacro Cuore - sull'utilizzo degli anticorpi monoclonali nel trattamento del carcinoma mammario e del linfoma non Hodgkin: *"Il cambiamento delle vie di somministrazione dei due anticorpi monoclonali non modifica i livelli di efficacia e sicurezza già molto elevati in questi farmaci - dichiara Americo Cicchetti - ma il passaggio dalla somministrazione endovena a quella sottocute rappresenta una vera e propria rivoluzione sotto il profilo organizzativo e riduce i costi dell'assistenza. Ma a beneficiare di più sono proprio i pazienti con un significativo miglioramento della loro qualità di vita³⁰".* Un altro esempio è la diminuzione del numero di somministrazioni in caso di schizofrenia. L'arrivo sul mercato dei Long Acting Injectables (LAI), ovvero farmaci costituiti non da nuove molecole ma da nuove formulazioni che garantiscono al principio attivo di durare più a lungo, è stato così commentato da Andrea Fagiolini, ordinario di Psichiatria all'Università degli Studi di Siena: *"La disponibilità di farmaci che possono essere somministrati ogni 15 giorni, una volta al mese o addirittura una volta ogni tre mesi, permette di ottenere*

una migliore aderenza al trattamento farmacologico, evitando che i pazienti interrompano i farmaci proprio nei momenti in cui ne hanno più bisogno, ovvero quando sono meno in grado di autodeterminarsi³¹".

Riconoscere la giusta importanza dei vantaggi dovuti ad innovazioni non radicali può effettivamente aumentare l'efficacia dei trattamenti attraverso una migliore aderenza terapeutica, offrendo una migliore qualità della vita ai pazienti trattati.

La definizione del grado di innovatività consente non solo di identificare i farmaci in grado di dare origine ad importanti cambiamenti in termini di salute, ma permette a questi prodotti di ottenere una serie di benefici per promuoverne la diffusione nel Paese. Vista la presenza di una importante popolazione affetta da cronicità e polimorbidità, la ricerca di nuove vie di somministrazione o di una durata di azione più lunga risulta ormai tanto importante quanto lo sviluppo di farmaci in grado di colpire, attraverso nuovi meccanismi d'azione, nuovi target: la definizione di "innovatività" dovrebbe tenere sempre più conto di questi aspetti.

30 Adnkronos, Tumori, con terapia sottocute più qualità della vita e gestione light in ospedale, 23.11.2017

31 La Repubblica, Più qualità di vita per chi soffre di schizofrenia, 29.09.2017

CAPITOLO 3

Outside the box:
qualità delle cure
e trend della
spesa sociale

Come si è osservato nel capitolo precedente, in Italia la spesa sanitaria pubblica in percentuale del PIL è inferiore a quella di molti Paesi UE e il finanziamento del SSN è stato caratterizzato da un decremento nel tempo. Questo è il risultato di misure di contenimento della spesa attuate negli anni, che hanno contemporaneamente comportato alcuni ritardi nell'accesso ad alcune tecnologie, inclusi i farmaci, disincentivando l'innovazione.

Per quanto riguarda i farmaci il concetto di costo sta evolvendo verso quello d'investimento per la salute ma lentamente, frenato dal fatto che il ritorno dell'investimento in queste tecnologie avviene nel medio-lungo termine con un esito, peraltro, spesso incerto. Inoltre l'approccio a *silos budget*, tanto a livello centrale che regionale e locale, del nostro sistema, frena ulteriormente l'allocazione efficiente delle risorse. La valutazione dell'impatto delle tecnologie e, in particolare dei farmaci, avviene considerando la spesa complessiva e le tecnologie più complesse vengono ritenute troppo dispendiose in termini di prezzo spesso trascurando gli effetti che si vanno a determinare in altri comparti di spesa quali la spesa previdenziale, la spesa sociale e l'impatto sul mercato del lavoro. La logica dei *silos budget* applicata alla spesa farmaceutica, ha portato a concentrare l'attenzione sul prezzo del farmaco, trascurando i possibili effetti positivi sul percorso diagnostico terapeutico.

Nell'ottica di una gestione integrata delle risorse in Sanità, come promossa anche dal Ministero della Salute, le azioni delle Istituzioni e della società civile per la sua promozione e tutela dovrebbero invece essere basate anche su fattori sociali ed economici (*health in all policies*). La relazione tra costi sociali e patologie, tra gli altri fattori, è influenzata anche dalla bontà dei trattamenti, sia in relazione alla loro efficacia, sia rispetto all'aderenza dei pazienti, che è un fattore a sua volta influenzato dalle modalità di somministrazione del prodotto, e dalla capacità del sistema stesso di gestire l'aderenza. Nella valutazione del valore aggiunto di un farmaco è dunque sensato pensare ad un algoritmo in grado di sintetizzare la sua

capacità di migliorare questi aspetti allo scopo di guidare l'allocazione delle risorse e considerare le esternalità positive sulle altre voci della spesa pubblica.

Per sintetizzare i costi sociali si fa usualmente riferimento ai conti della protezione sociale finalizzati a raccogliere in un'unica struttura contabile i flussi dei conti nazionali che interessano la distribuzione secondaria e la redistribuzione in natura del reddito corrispondenti agli interventi di protezione sociale ed al loro finanziamento. La definizione convenzionale che meglio ha saputo soddisfare le crescenti necessità di misurazione e di analisi delle politiche sociali all'interno dei Paesi UE fa rientrare in questa voce quella parte del sistema di "welfare" legata all'attività degli operatori pubblici e privati, al fine di assicurare agli individui una copertura sociale rispetto all'insorgere di specifici rischi, in base alla loro natura, nelle seguenti categorie o funzioni di protezione sociale: malattia, invalidità, famiglia, vecchiaia, superstiti, disoccupazione, abitazione ed esclusione sociale. Tali interventi avvengono in assenza sia di una contropartita equivalente e simultanea, sia di polizze assicurative stipulate per iniziativa privata dei beneficiari, il che esclude che possano intervenire soggetti che operano sul mercato a fini di lucro. La protezione sociale include dunque al suo interno le seguenti tre voci, ciascuna di esse poi ripartita per tipo di rischio coperto (vedi *supra*):

- **sanità:** comprende tutti gli interventi legati allo stato di salute con l'esclusione del mantenimento a breve termine del salario in caso di malattia o infortunio (indennità di malattia e indennità temporanea per infortunio o malattia professionale);
- **previdenza:** comprende tutti gli interventi di protezione sociale diversi da quelli collegati allo stato di salute che presuppongono la costituzione in tempi precedenti di una posizione contributiva, indipendentemente dal livello di contribuzione che può essere a carico del solo datore di lavoro, del solo lavoratore o persona protetta, o di entrambi; sono inclusi gli interventi finalizzati al mantenimento a breve termine del salario in caso

di evento legato allo stato di salute (indennità di malattia e indennità temporanea per infortunio o malattia professionale);

- **assistenza:** comprende tutti gli interventi di protezione sociale diversi da quelli collegati allo stato di salute che non presuppongono la costituzione in tempi precedenti di una posizione contributiva; l'intervento può avvenire con o senza un accertamento sul livello di reddito del potenziale beneficiario, anche se generalmente è destinato a sostenere un reddito insufficiente.

Per ciascuna di queste tre voci le uscite correnti della PA per la protezione sociale si dividono in prestazioni, contribuzioni diverse, servizi amministrativi e altre uscite. Nei seguenti paragrafi di questo capitolo ci concentreremo sulla spesa per prestazioni che corrisponde a quanto viene erogato ai beneficiari dei sistemi di protezione sociale in termini di somme di denaro e beni o servizi³², allo scopo ultimo di analizzarne la dinamica congiuntamente alla dinamica per la spesa sanitaria e farmaceutica, con un focus particolare su alcune categorie di rischio ad esse potenzialmente correlate.

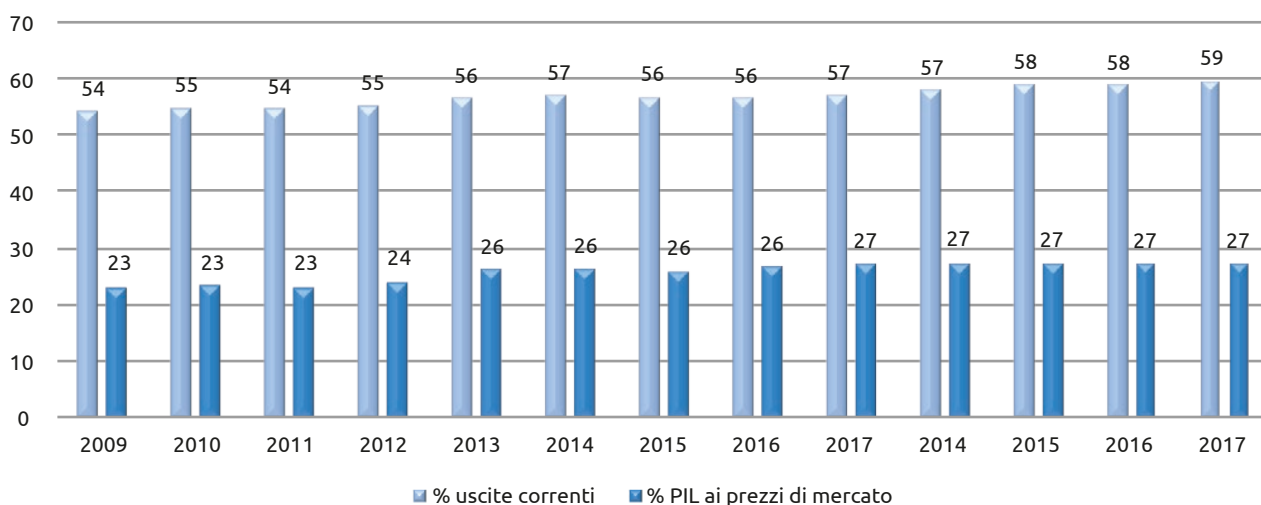
3.1. LE TENDENZE DI MEDIO-LUNGO PERIODO DEL SISTEMA PREVIDENZIALE E SOCIO-SANITARIO

Nel 2017 la spesa per prestazioni erogate dalla PA per i tre settori di intervento della protezione sociale (sanità, assistenza e previdenza) è stata pari a circa 458 miliardi di €, pari al 27% del PIL ai prezzi di mercato, e al 59% delle uscite correnti complessive della PA. L'incidenza della spesa su queste due voci è andata aumentando nel tempo. Dal 2005 al 2017 la quota delle prestazioni erogate sul PIL è aumentata di 4 punti percentuali (dal 23% al 27%) e in rapporto alle uscite correnti l'aumento è stato di 5 punti percentuali (dal 54% al 59%) (Figura 3.1).

Scomponendo le prestazioni nei tre settori di intervento è subito evidente come siano state le prestazioni erogate in regime di assistenza ad aver subito la crescita più significativa. Sebbene infatti in termini assoluti questa voce rappresenti la minore spesa all'interno delle prestazioni erogate dalla PA (circa 49 miliardi di € sul totale di 458 miliardi di € nel 2017, costituiti prevalentemente e nell'ordine da previdenza,

Figura 3.1 Incidenza delle prestazioni erogate dalla PA (valori %)

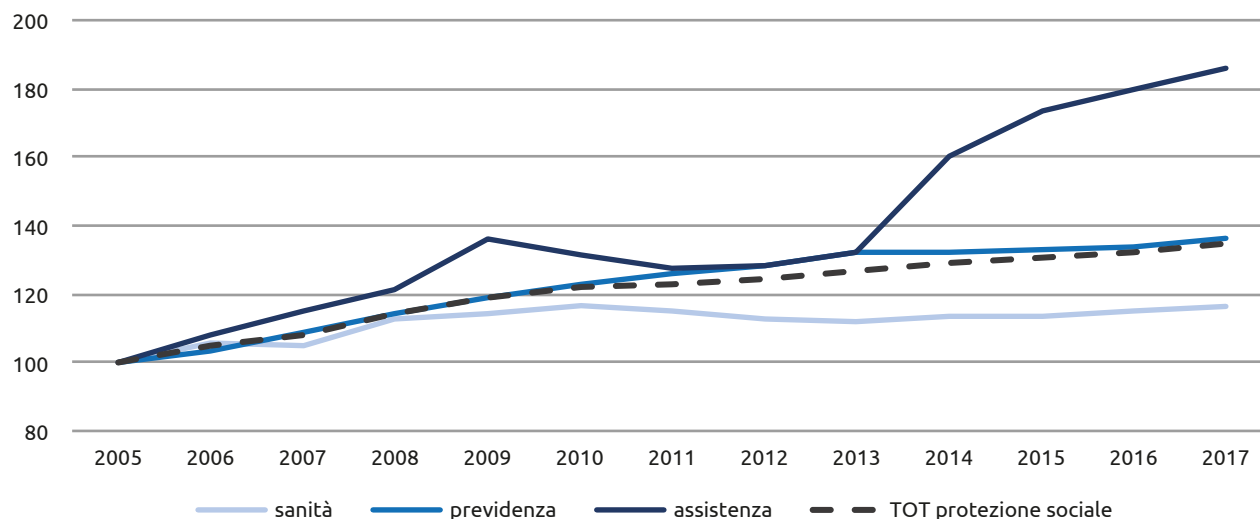
Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat



³² L'intervento di protezione sociale si manifesta attraverso tre tipologie di erogazione: prestazioni sociali in denaro (trasferimenti correnti); prestazioni in natura corrispondenti a beni e servizi prodotti da produttori non market; prestazioni in natura corrispondenti a beni e servizi prodotti da produttori market.

Figura 3.2 Prestazioni erogate dalla PA per settore di intervento (indice 2005=100)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat



304 miliardi di € e sanità, 106 miliardi di €), dal 2005 al 2017 le prestazioni erogate in regime di assistenza hanno registrato una crescita complessiva dell'86%. Nello stesso periodo in media le prestazioni erogate dalla PA per la sanità sono cresciute solo del 16% e le prestazioni previdenziali del 35% (Figura 3.2).

Se si considera la spesa per prestazioni al netto del settore di intervento relativo alla sanità, l'incremento registrato nello stesso è superiore alla media osservata nella Figura precedente per il totale delle prestazioni

erogate dalla PA (+35% nel periodo considerato). Le prestazioni previdenziali e assistenziali sono infatti cresciute del 41,5% dal 2005 al 2017. Tra le classi di rischio coperte dalle prestazioni erogate per previdenza e assistenza la vecchiaia costituisce la categoria preponderante di spesa (circa il 64% nel 2017) mentre malattia e invalidità costituiscono circa il 9% del totale. Tuttavia, osservandone la dinamica nel tempo si nota ancora una volta una crescita superiore delle prestazioni erogate in regime di previdenza e assistenza a copertura

Figura 3.3 Dinamica delle prestazioni previdenziali e assistenziali nel tempo (indice 2005 = 100) al netto della sanità

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat

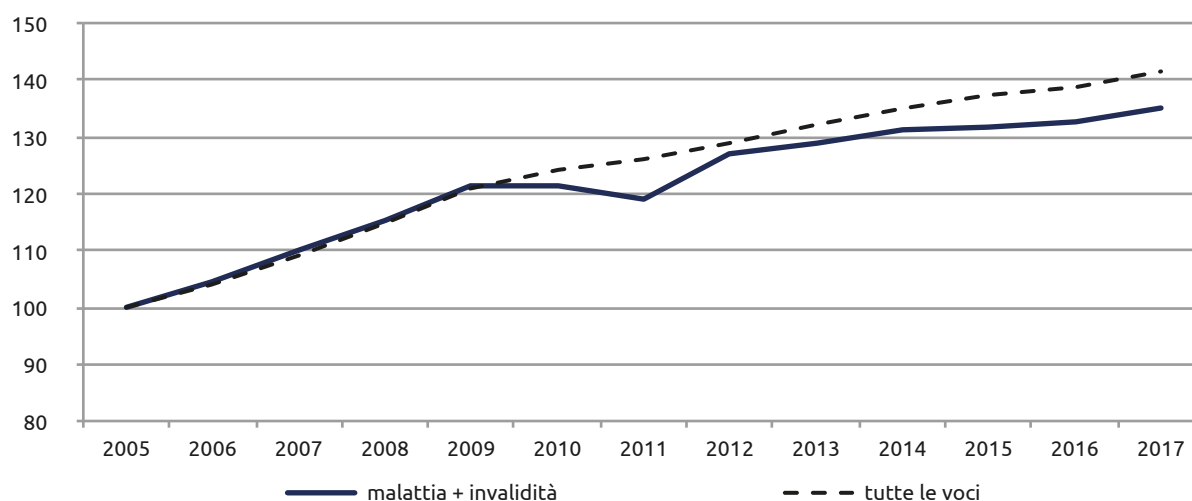
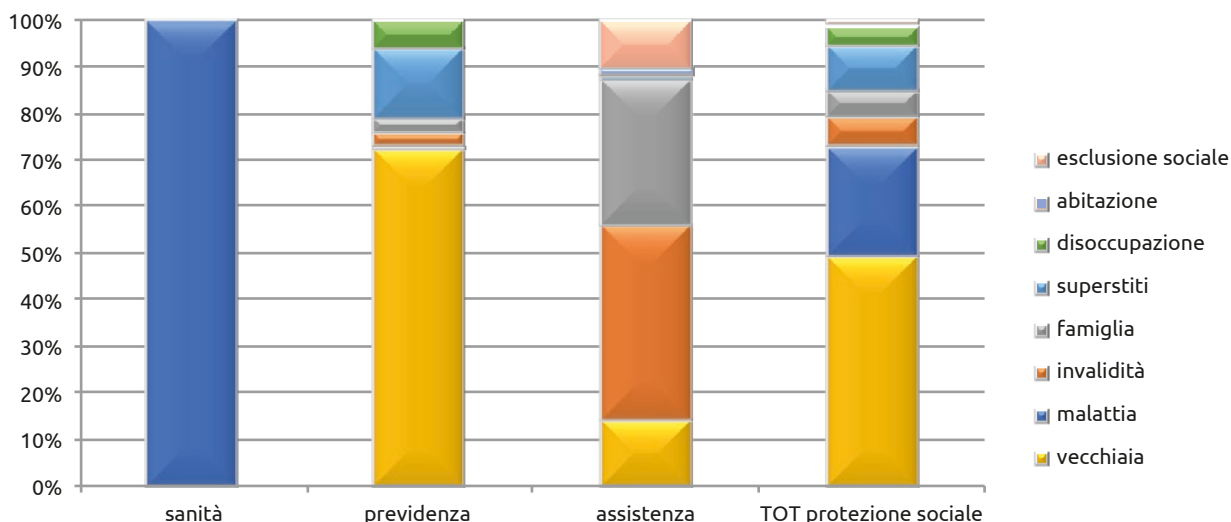


Figura 3.4 Prestazioni erogate per settore di intervento e tipo di rischio coperto (2017, composizione %)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat



di queste due classi di rischio: l'aumento della spesa per prestazioni a copertura di malattia e invalidità è stato del 35% in dodici anni mentre l'aumento delle prestazioni erogate per la vecchiaia è stata nello stesso periodo del 33% (Figura 3.3).

Se il rischio malattia al di fuori del settore di intervento relativo alla sanità non incide significativamente sulla spesa per prestazioni erogate, lo stesso non può dirsi per l'invalidità. La copertura di quest'ultima classe di rischio ricopre infatti la maggior parte delle prestazioni erogate in regime di assistenza, il 42%, seguita dalle prestazioni erogate per la famiglia (31%) (Figura 3.4).

3.2. LA SPESA PER WELFARE: SPESA SANITARIA E CARICO PREVIDENZIALE IN UN'OTTICA INTEGRATA

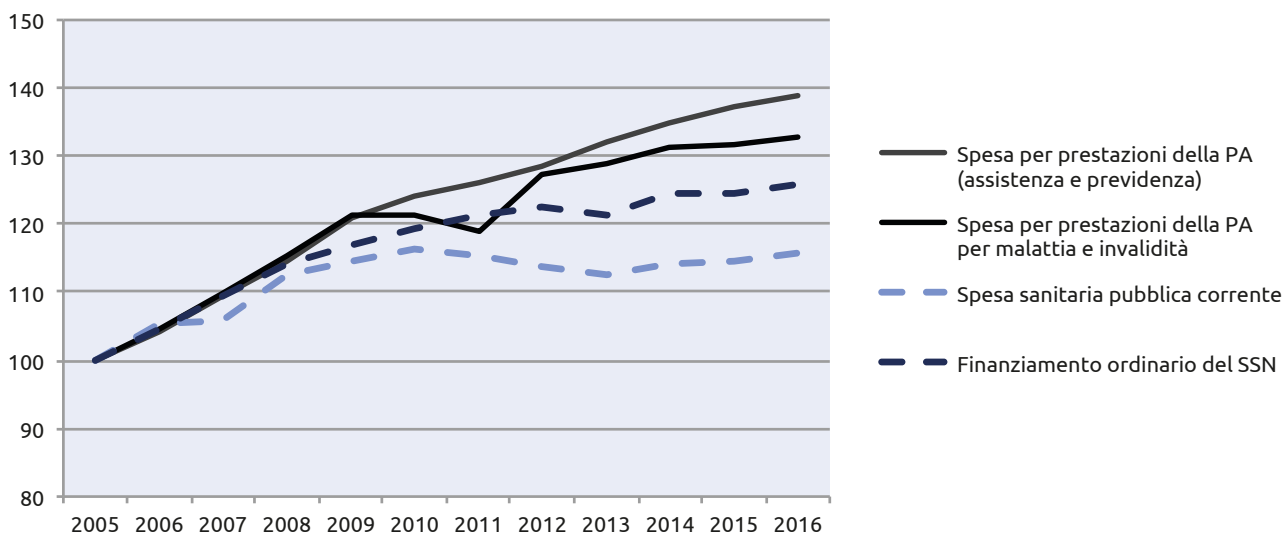
Per confrontare la dinamica nel tempo della spesa per prestazioni erogate dalla PA con la spesa sanitaria procediamo escludendo, come nel paragrafo precedente, il settore di intervento "sanità" dalle prestazioni erogate. Le prestazioni erogate in questo regime corrispondono infatti alla quasi totalità della spesa sanitaria pubblica corrente. Secondo i dati dell'ultimo Monitoraggio della spesa sanitaria di fonte MEF (2017), la spesa sanitaria pubblica corrente ammontava nel 2016 a 112,5 miliardi

di euro e il finanziamento ordinario del SSN era a pari a poco più di 111 miliardi di euro. L'aumento di queste due voci di spesa a partire dal 2005 è stato rispettivamente pari al 16% e al 26%, in linea con la crescita delle prestazioni erogate in regime di assistenza e previdenza nel periodo anche per le sole classi di rischio malattia e invalidità (Figura 3.5) che hanno comunque registrato una dinamica di crescita più accentuata in particolare a partire dal 2012. Dal grafico è comunque possibile notare come la dinamica di crescita delle prestazioni erogate in regime di previdenza e assistenza sia nel complesso che, separatamente, per la copertura dei rischi di malattia e invalidità sia stata più marcata a partire dal 2012, anno a partire dal quale, contemporaneamente, si è verificato un rallentamento della spesa sanitaria pubblica corrente e del finanziamento ordinario del SSN con una flessione più marcata negli anni 2014 e 2015.

Se la spesa sanitaria corrente e il finanziamento ordinario del SSN, hanno seguito, almeno fino al 2012, l'aumento delle prestazioni erogate complessivamente dalla PA e per la copertura dei rischi relativi allo stato di salute, la Figura 3.6 mostra esattamente il contrario per la spesa farmaceutica a carico del SSN. Il divario è evidente: a fronte di un aumento del 33% della spesa per prestazioni previdenziali e assistenziali per malattia e invalidità nel periodo 2005-2016, la spesa farmaceutica a carico del SSN si è invece ridotta

Figura 3.5 Spesa per prestazioni della PA e spesa sanitaria (assistenza e previdenza, focus malattia e invalidità, indice 2005=100)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat

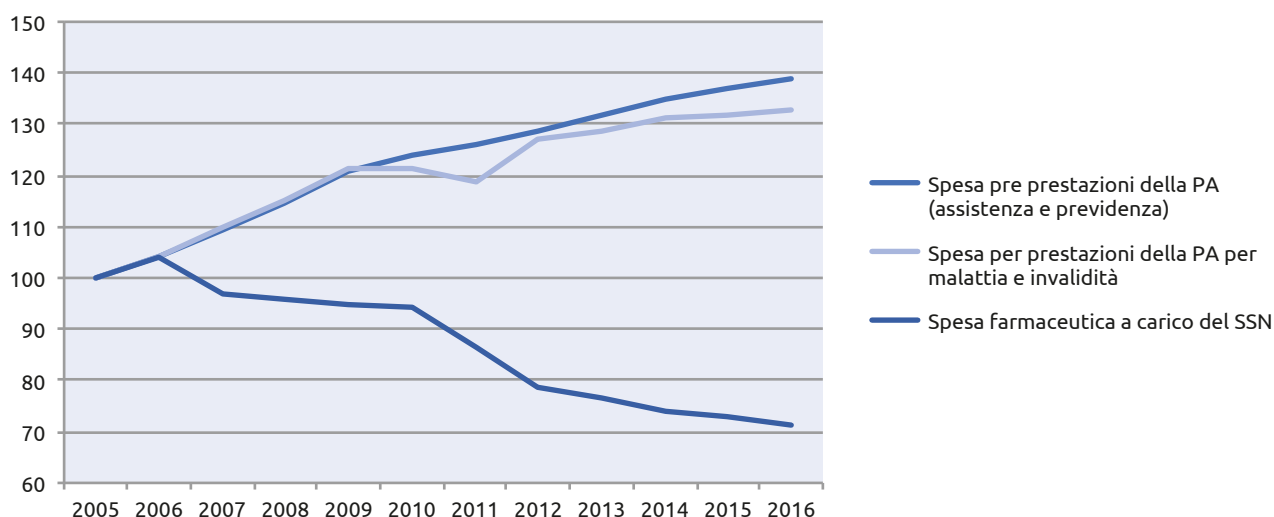


del 71%. In termini assoluti questo significa una riduzione complessiva di 3,4 miliardi di € per la spesa farmaceutica, ascrivibile principalmente alla spesa (ormai ex) convenzionata, a fronte di un aumento di circa 8 miliardi della spesa per prestazioni erogate in regime di previdenza e assistenza per la copertura del rischio di malattia e invalidità. Contemporaneamente la spesa farmaceutica (ormai ex) ospedaliera, guardata separatamente, è comunque aumentata dal 2011 al 2016 di 1,5 miliardi di euro. Viene dunque da

pensare che le misure indirizzate principalmente al contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera non solo non siano state in grado di garantire il rispetto da parte di questa voce di spesa dei vincoli di bilancio (così come espressi dai tetti di spesa) prefissati nel tempo, ma sia stata in ogni caso accompagnata da un razionamento nell'accesso alle cure, soprattutto per alcuni gruppi di patologie, finendo così per incidere più significativamente sul bilancio di un altro silos di spesa: quella previdenziale e assistenziale.

Figura 3.6 Spesa per prestazioni della PA e spesa farmaceutica a carico del SSN (assistenza e previdenza, focus malattia e invalidità, indice 2005=100)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat



3.2.1. Innovazione farmaceutica e carico previdenziale: la correlazione tra voci di spesa rispetto a patologie-esempio

Nel Rapporto presentato da I-Com nel mese di luglio 2017 *"Payback strikes back? Quali tasselli per completare il puzzle della nuova governance farmaceutica"*, si riportavano i risultati mostrati dalla Fondazione Italiana per il Cuore relativamente ai costi diretti e indiretti delle malattie cardiovascolari in Italia. Le stime evidenziavano un ammontare di costi diretti sostenuti dal SSN a causa delle patologie cardiovascolari pari a 16 miliardi di euro all'anno, e costi indiretti pari a 5 miliardi di euro. Ripartiamo da qui, ricordando che i costi legati alla gestione della prevalenza di una determinata patologia possono dividersi in: costi sanitari diretti, costi indiretti legati alla perdita di produttività del lavoro (sia per invalidità che per mortalità prematura rispetto alla vita lavorativa potenziale) e costi legati alla gestione della morbosità, ovvero prevalentemente i costi sociali legati all'assistenza e alla previdenza di cui abbiamo parlato nel paragrafo precedente. Le malattie cardiovascolari, come altre patologie quali il diabete e la sindrome metabolica, le malattie del sistema nervoso etc.,

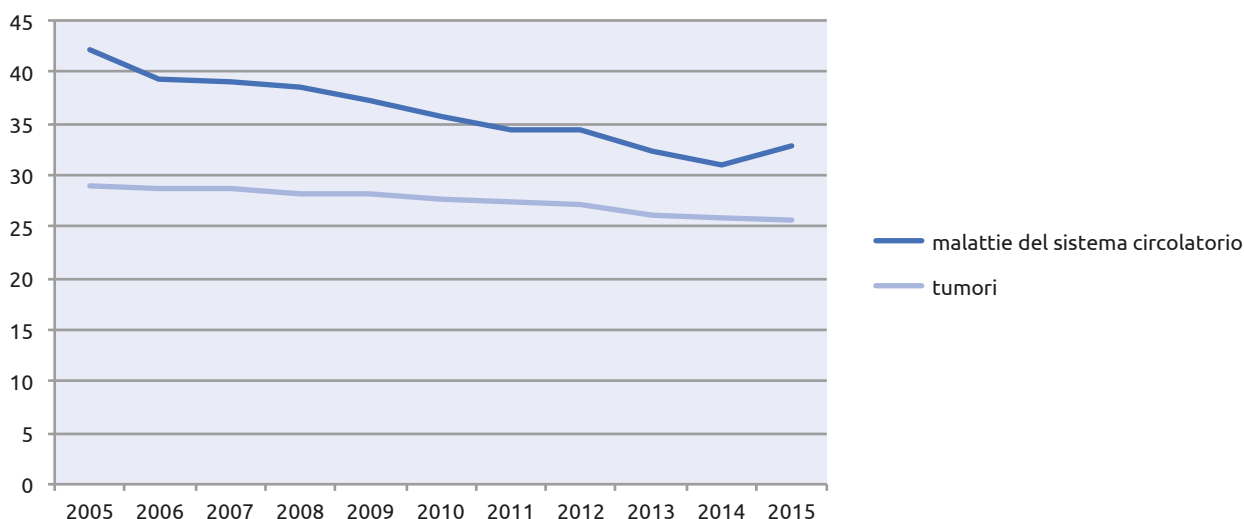
comportano infatti una conseguente condizione di cronicità del paziente e rappresentano dunque cause di infermità di lunga durata e di abbandono dell'attività lavorativa.

Le malattie del sistema cardiocircolatorio sono ancora al primo posto in Italia per tasso standardizzato di mortalità, pari secondo l'OCSE al 32,86% nel 2015. La seconda causa iniziale di morte sono poi i tumori per cui si registra un tasso standardizzato di mortalità pari al 25,6% nello stesso anno (Figura 3.7). In entrambi i casi i tassi di mortalità sono andati sensibilmente riducendosi nel tempo, e ci si aspetta che andranno ancora a ridursi come risultato di più fattori quali la prevenzione primaria, la diffusione degli screening su base nazionale e il miglioramento diffuso delle terapie in termini di efficacia e di qualità di vita in un ambito sempre più multidisciplinare e integrato.

Uno studio pubblicato nel 2015³³ sull'impatto di una corretta adesione terapeutica per la cura della sola ipertensione - uno dei fattori di rischio predominanti delle malattie cardiovascolari - ha dimostrato come, all'interno di una analisi su cinque Paesi Europei, una adeguata aderenza alla terapia si associa a un miglioramento dello stato di salute dei pazienti e può far risparmiare risorse al sistema sanitario. Infatti, in una proiezione a 10 anni è stato calcolato che il

Figura 3.7 Tasso di mortalità standardizzato (per 10.000 abitanti)

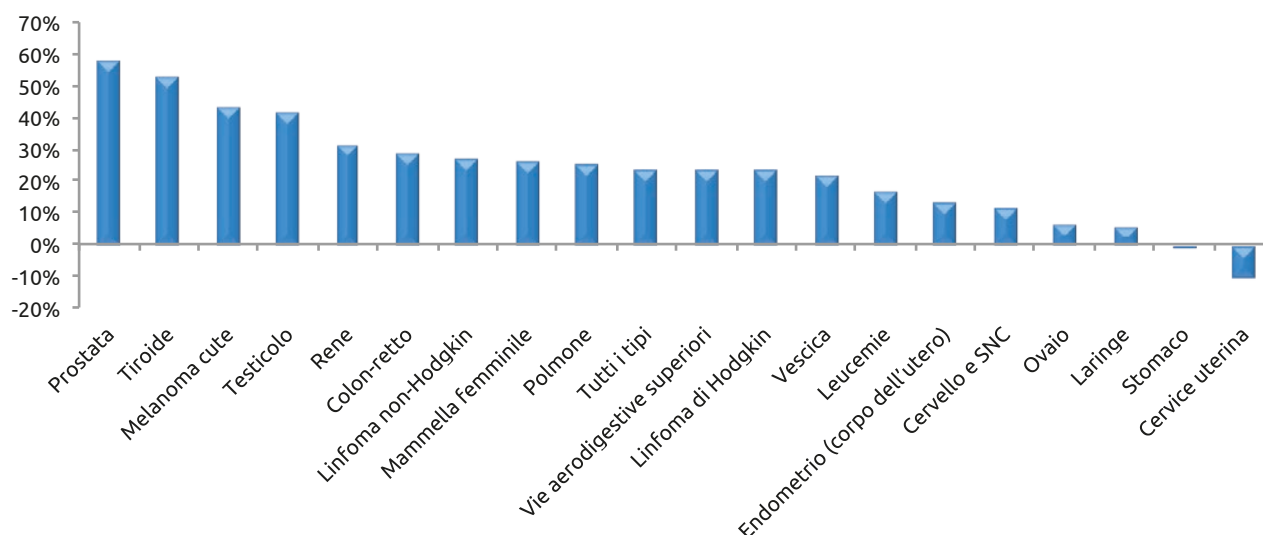
Fonte: Istat



33 Mennini et al., European Journal of Health Economics, 2015; 16:65-72.

Figura 3.8 Prevalenza di persone che vivevano nel 2017 dopo una diagnosi di tumore (variazione % rispetto al 2010)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati del rapporto AIOM "I numeri del cancro in Italia 2017"



raggiungimento di un livello di aderenza alla terapia del 70% determinerebbe, per l'Italia, un risparmio pari a circa 100 milioni di euro, accompagnato ovviamente da un miglioramento dello stato di salute dei pazienti. Per quanto riguarda le neoplasie si stima³⁴ che in Italia alla fine di questo decennio saranno quasi 2 milioni le persone che avranno avuto una diagnosi di cancro nella loro vita; tra questi, circa 400 mila saranno pazienti diagnosticati da meno di due anni, su cui si concentra la domanda più intensa di cure mediche, e 700 mila quelli ammalatisi da oltre 10 anni, potenzialmente guariti o che soffrono per conseguenze fisiche, psicologiche o sociali dei trattamenti.

Questi numeri sono destinati ad aumentare nel corso dei prossimi decenni anche come conseguenza della riduzione del tasso standardizzato di mortalità. Questa tendenza è infatti il risultato del miglioramento del tasso di sopravvivenza dei malati, che in Italia ha raggiunto in media il 53,5% di sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi (rispettivamente il 47% per gli uomini e il 60% per le donne) (Figura 3.8).

Neoplasie, malattie del sistema cardio-vascolare, e patologie neuro-psichiatriche stanno assumendo un peso crescente tra le cause di invalidità

previdenziale. Secondo i dati INPS tratti dal 9° rapporto FAVO (2017) nel 2015 sono stati erogati 16.200 assegni di invalidità per il gruppo nosologico delle neoplasie, e 11.110 per il gruppo nosologico delle malattie del sistema circolatorio. In entrambe i casi un numero significativamente crescente nel tempo³⁵. Anche nel caso delle pensioni di inabilità prevalgono le neoplasie che vedono un numero di pensioni erogate nel 2015 pari a 6.056. Per le pensioni di inabilità il secondo gruppo prevalente sono le malattie del sistema nervoso centrale, relativamente alle quali nello stesso anno sono state erogate 1.500 pensioni di inabilità (Figure 3.9 e 3.10). Se le malattie del sistema circolatorio continuano ad essere una delle principali cause per cui vengono erogate prestazioni previdenziali e assistenziali, la dinamica più preoccupante nel tempo si rileva, nell'ordine, per il numero di assegni erogati per le malattie del sistema nervoso centrale che è più che raddoppiato dal 2001 al 2015, e per gli assegni erogati per le neoplasie, il cui numero è raddoppiato nello stesso periodo (Figura 3.11).

Anche per quanto riguarda le pensioni di inabilità, la dinamica più preoccupante è mostrata dalle

34 Barilla centre for food and nutrition 2016, "Alimentazione e salute", rielaborazione su dati The European House Ambrosetti.

35 La pensione di inabilità viene riconosciuta in caso di assoluta e permanente impossibilità a svolgere qualsiasi attività lavorativa a causa di infermità, difetti fisici o mentali mentre l'assegno di invalidità spetta al lavoratore che presenti un'infermità fisica o mentale che determini una riduzione superiore ai due terzi della capacità lavorativa consentendone però prosecuzione.

Figura 3.9 Assegni di invalidità per gruppo di patologie (numero)

Fonte: INPS

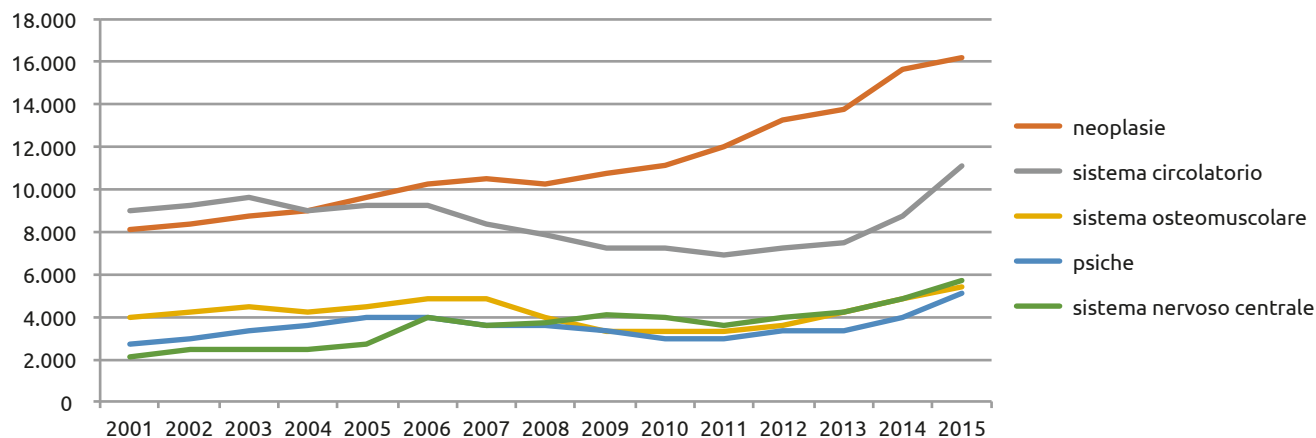


Figura 3.10 Pensioni di inabilità per gruppo di malattie (numero)

Fonte: INPS

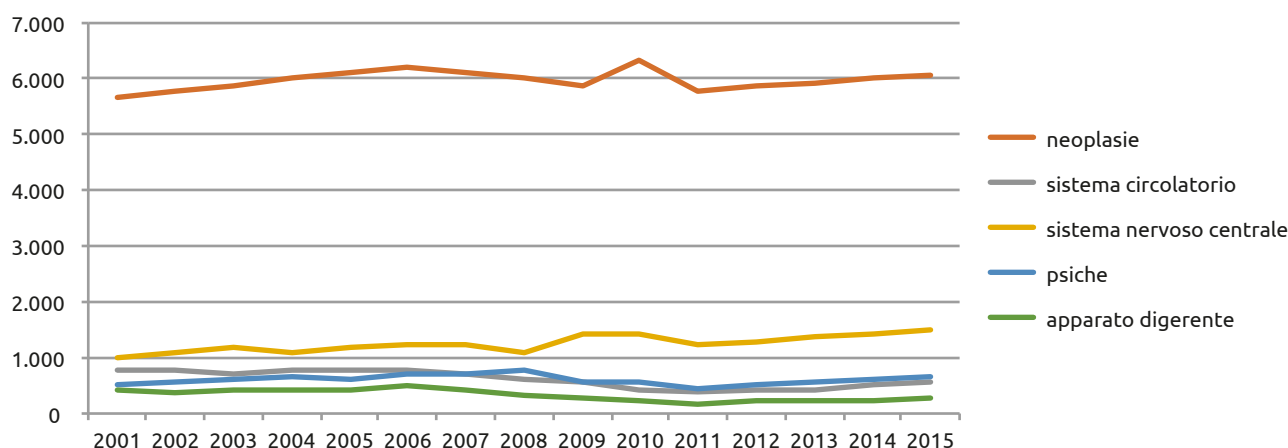


Figura 3.11 Assegni di invalidità per gruppo di patologie (numero indice 2001=100)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati INPS

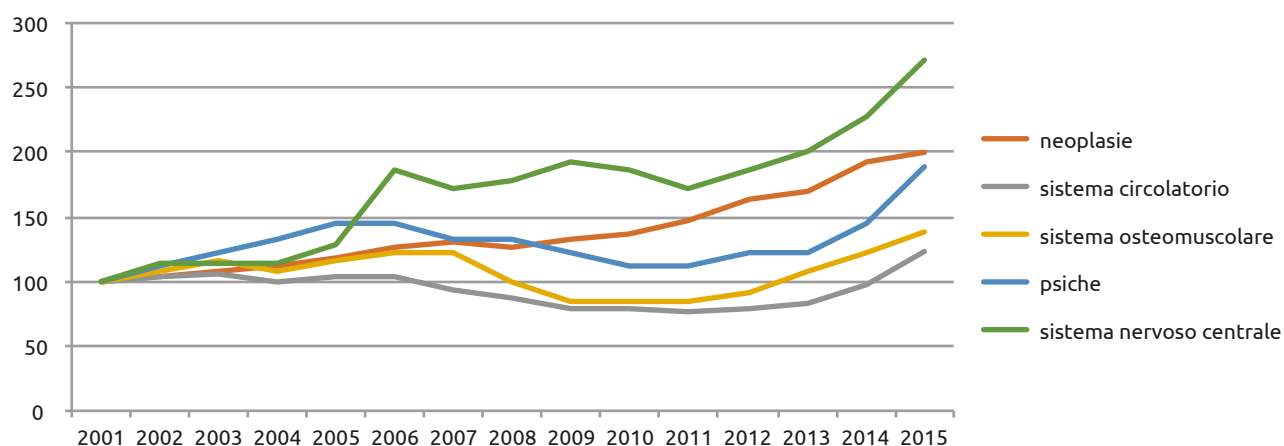
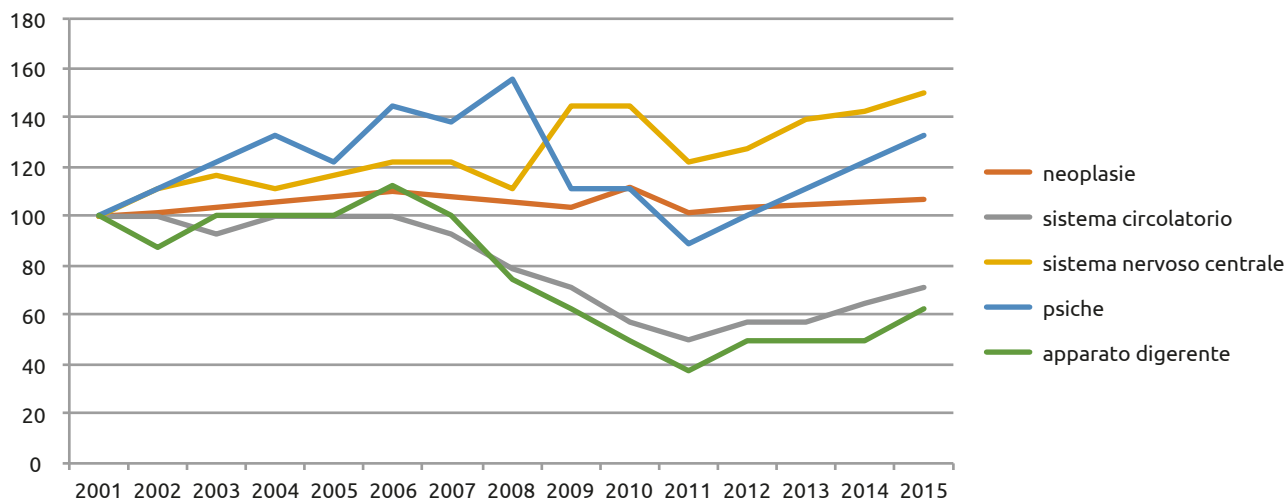


Figura
3.12

Pensioni di inabilità per gruppo di patologia (numero indice 2001=100)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati INPS



pensioni corrisposte per le malattie del sistema nervoso centrale il cui numero è aumentato del 50% dal 2001 al 2015, seguito dal numero delle pensioni corrisposte per le malattie della psiche, aumentato del 33%. In questo caso il numero di pensioni corrisposte per le malattie del sistema circolatorio si è invece ridotto di circa il 30%, e il numero di pensioni corrisposte per le neoplasie è aumentato solo del 7% (Figura 3.12).

La correlazione negativa tra spesa per prestazioni erogate per malattia e invalidità in regime di assistenza e previdenza e spesa farmaceutica coperta dal nostro SSN unitamente alle considerazioni sin qui presentate, lascia ancora una volta aperta la riflessione relativamente alla valutazione del valore aggiunto dei nuovi farmaci introdotti sul mercato. Il contenimento della spesa farmaceutica, infatti, risulta quanto mai inadeguato principalmente alla copertura della spesa farmaceutica ospedaliera, principalmente composta da farmaci oncologici e per la cura di patologie ad elevato impatto sociale quali l'epatite C. Inoltre, il processo che va dall'approvazione europea alla disponibilità concreta del farmaco per i cittadini, particolarmente lento nei casi di farmaci a procedura centralizzata Europea, rappresenta di fatto una forma di razionamento che penalizza fortemente i cittadini i quali hanno bisogno di tali farmaci. A conferma

della riflessione qui presentata, la principale letteratura scientifica è concorde nell'indicare che i fattori che contribuiscono a innalzare la probabilità di sopravvivenza dei pazienti oncologici sono riconducibili a due categorie:

- il livello di conoscenze medico-scientifiche e la qualità del sistema di ricerca e cura in ambito oncologico;
- la disponibilità di nuove e più efficaci cure e, in particolare, di farmaci innovativi.

Questi fattori esercitano un'influenza positiva e statisticamente significativa sulla probabilità di sopravvivenza dei pazienti anche dopo aver controllato per altre possibili concause ed effetti specifici ai Paesi, alle tipologie tumorali (es. complessità, eziologia, diffusione), ai pazienti (es. età, sesso, tempestività della diagnosi), e alle caratteristiche dei mercati farmaceutici rilevanti. Se poi, con il passare degli anni, le terapie non solo garantiscono un aumento del tasso di sopravvivenza ma un miglioramento della qualità della vita dei pazienti in cura, il collegamento con la riduzione della spesa per prestazioni previdenziali e assistenziali risulta immediato. La sostenibilità finanziaria dell'intero sistema socio-sanitario non dovrebbe dunque essere posta in una relazione di *trade-off* rispetto alla adeguatezza delle prestazioni.

CAPITOLO 4

Definizione di uno strumento benchmark per la valutazione delle risorse allocate in sanità

4.1. L'EVOLUZIONE "EUROPEA" DELL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Il 31 Gennaio 2018 è stata presentata a Bruxelles la proposta di Direttiva sull'Health Technology Assessment in Europa da parte della Commissione Europea, sulla base delle consultazioni della Commissione Europea aperte nell'Ottobre e conclusasi alla fine di Gennaio 2017, con l'obiettivo di comprendere e definire il tipo di intervento da implementare, anche sul fronte legislativo, per il proseguimento della cooperazione in tema di HTA all'interno dell'Unione. Nell'Inception Impact Assessment: "Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment" - alla base della consultazione - venivano proposte 5 opzioni perseguibili a partire dal 2020, ognuna delle quali prevedeva un differente grado di intensità di cooperazione tra gli Stati Membri.

Le prime due opzioni presentate ipotizzavano che l'HTA continuasse a essere condotta a livello nazionale e/o regionale, con una cooperazione di tipo volontario a livello europeo (opzione 1), e a essere finanziata dall'Unione Europea anche dopo il 2020, dando vita a un modello di cooperazione di lungo periodo (opzione 2). La terza e la quarta opzione ipotizzavano invece una cooperazione più profonda, che riguardasse la raccolta e la condivisione dei dati e l'utilizzo degli strumenti per la loro analisi, ma solo per la parte dell'HTA relativa alle valutazioni di tipo clinico - medico (Relative Effectiveness Assessment). A queste opzioni era chiaramente legata la necessità di creare un contesto normativo per la cooperazione sull'HTA in Europa tale da permettere agli Stati Membri di condividere i risultati delle valutazioni condotte nonché, eventualmente, di produrle congiuntamente. Con l'opzione 5, invece, si ipotizzava la cooperazione sulla produzione congiunta di Report HTA completi, rendendo l'HTA un processo di valutazione totalmente europeo.

Come evidenziato dal Rapporto dell'Istituto per la Competitività sullo stato dell'Arte dell'Health Technology Assessment in Europa (Febbraio 2017), quest'ultima opzione rappresentava una ipotesi poco praticabile a causa delle troppe variabili stret-

tamente legate ai contesti nazionali, soprattutto per quanto riguarda la misura dell'impatto economico, sociale ed organizzativo, e la valutazione degli aspetti di tipo etico. Sembrava invece più opportuna, e percorribile, la strada dell'armonizzazione delle sole valutazioni di tipo clinico - medico prevista dalle opzioni 3 e 4 dell'Inception Impact Assessment. La produzione di REA a livello congiunto in Europa avrebbe infatti aiutato a garantire un più rapido e uniforme accesso alle tecnologie sanitarie più innovative, e una uniformità delle regole di valutazione a livello nazionale, a beneficio dei diversi portatori di interesse, mantenendo - parallelamente - di stretta competenza degli stati nazionali gli altri punti del Core Model HTA.

La proposta della Commissione, coerentemente con i risultati della consultazione dimostratasi di grande successo visto il numero di risposte, sembra andare proprio in questo senso. In primis la proposta ha come scopo fondamentale la velocizzazione dell'accesso dei pazienti alle tecnologie maggiormente innovative, utilizzando le risorse allocate nella maniera più efficiente e permettendo all'industria farmaceutica e biomedicale (anche alle aziende di piccole e medie dimensioni) di programmare con maggiore sicurezza le attività di ricerca e sviluppo e le relative risorse da allocare.

La proposta mira ad assicurare che l'HTA sia praticato da tutti i Paesi dell'UE colmando il gap nella sua diffusione, ad uniformare metodi e procedure nella valutazione di efficacia e sicurezza di farmaci e dispositivi medici (prendendo a riferimento metodi elaborati nelle joint action di EUnetHTA), e ad evitare duplicazioni nei lavori di valutazione condotti dagli Stati Membri. I 4 pilastri riguardano la realizzazione di valutazioni congiunte degli aspetti clinici quali sicurezza e trasparenza, consultazioni scientifiche congiunte, l'identificazione di tecnologie sanitarie emergenti (al fine di contribuire alla velocizzazione della fase di sviluppo e impiego per i pazienti), e la cooperazione volontaria in HTA per le tecnologie che non appartengono alle tipologie di farmaci e dispositivi medici previsti nella proposta.

Le attività dei 4 pilastri saranno realizzate sotto la

direzione di un Coordination Group composto da esperti nazionali proposti dagli Stati Membri e validati dalla Commissione Europea; tale gruppo sarà supportato dalla stessa Commissione che dovrà garantirne la qualità dei lavori e la trasparenza. La differenza più importante tra Farmaco e Dispositivo medico è legata ai tempi di realizzazione dei Joint Clinical Assessment. Nella fase transitoria i prodotti da valutare saranno scelti dal Coordination Group. Nella fase successiva i report saranno realizzati per tutti i farmaci per cui si richiederà la procedura centralizzata per l'immissione in commercio (dunque quelli più innovativi), mentre i dispositivi medici (anch'essi tra i più innovativi) da valutare saranno scelti in base a criteri stabiliti dal gruppo stesso. Inoltre, se per il farmaco i report dei joint clinical assessment saranno allineati con i tempi dell'autorizzazione europea all'immissione in commercio, per i dispositivi medici la pubblicazione del report non sarà concomitante alla valutazione di conformità; il Coordination Group valuterà il momento più opportuno per la loro pubblicazione.

Di fondo la proposta riguarda la previsione di strumenti comuni agli Stati Membri per valutare l'efficacia e la sicurezza dei prodotti più innovativi (aspetti - questi ultimi - comuni per la popolazione di riferimento degli Stati Membri), la possibilità di istituire occasioni di dialogo precoce (early dialogue) tra i produttori di tecnologia e l'azione del Coordination Group nella fase di sviluppo del prodotto, sia esso farmaco o dispositivo medico. Appare importante il tentativo di istituzionalizzare "ponti" tra Stati Membri e Istituzioni dell'Unione Europea attraverso il lavoro congiunto tra il Coordination Group, supportato e monitorato direttamente dalla Commissione Europea, come pure la loro collaborazione con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per l'attività di joint scientific consultation. La Direttiva dunque sembra proporre l'intenzione di uniformare l'attività di REA in maniera vincolante per i valutatori (Agenzie nazionali HTA) ma non per le autorità di regolazione, lasciando - giustamente - a livello nazionale la valutazione degli aspetti economici, sociali ed etici. L'iter approvativo della

proposta di regolamento sta incontrando ostacoli provenienti soprattutto da resistenze nazionali a implementare una valutazione congiunta dei primi capitoli dell'HTA. Il momento è delicato e si spera in una evoluzione positiva che non annulli gli sforzi della Commissione Europea e di quanti hanno contribuito a realizzare questa proposta.

4.2. LA PROSPETTIVA DELL'HTA IN ITALIA E IL SUPERAMENTO DEI SILOS-BUDGET

La sfida odierna che attende la Sanità italiana è riuscire a coniugare i successi dell'innovazione in campo farmaceutico con la sostenibilità economica, senza dimenticare l'imprescindibile diritto dei cittadini ad un equo accesso alle cure. È fondamentale, dunque, implementare a tutti i livelli di governo un sistema di valutazione e allocazione di risorse che permetta di uscire fuori dalla dannosa logica dei compartimenti stagno dei silos-budget, logica che tende a controllare la spesa senza valutare il reale fabbisogno e soprattutto l'impatto dell'innovazione sull'evoluzione dei sistemi di cura all'interno del complesso processo di erogazione dei servizi sanitari.

La mancanza di vasi comunicanti che consentano un'allocazione delle risorse dinamica ed efficiente determina spesso un paradosso clamoroso: il SSN cura peggio spendendo di più. Dinanzi ad un meccanismo del genere e alla consapevolezza dell'insufficiente finanziamento pubblico dell'assistenza farmaceutica è necessaria la presa di coscienza che bisogna cambiare rotta e mettere in atto nuovi processi decisionali e organizzativi che riescano ad individuare gli sprechi, valutare i costi evitabili e attuare provvedimenti tali a garantire il reperimento di risorse aggiuntive e/o alternative a quelle attuali, in modo tale da riuscire a finanziare correttamente l'innovazione e garantire l'accesso alle cure.

L'Health technology assessment è lo strumento che potrebbe permettere di superare la logica dei silos-budget e le loro distorsioni. Di fronte a un possibile stop da parte dell'Unione Europea al progetto di regolazione europea della rete di HTA, sostanzialmente da

una armonizzazione del REA (relative effectiveness assessment) attraverso la proposta di regolamento, e di fronte a una prospettiva di invarianza dei rapporti tra Stato e Regioni in Italia, è necessario che l'HTA diventi uno strumento benchmark per tutti i livelli di governo nella allocazione di risorse per i farmaci e non solo.

A livello nazionale l'HTA deve essere integrato con le decisioni delle commissioni tecnico-scientifiche di AIFA al fine di giustificare le decisioni di pricing and reimbursement. Su questo fronte, la revisione del Value Dossier per la richiesta del prezzo di rimborso in Italia può giocare la sua parte. Ad oggi non si notano avanzamenti sulle proposte di revisione dei Dossier, ma tale revisione può essere necessaria se i vari capitoli di quest'ultimo seguiranno la logica comparativa della valutazione HTA "full report", senza ovviamente ridurre i requisiti inerenti le caratteristiche del prodotto, tutte le informazioni sugli studi clinici, la farmacovigilanza.

In questa prospettiva si potrebbe valorizzare maggiormente il lavoro già condotto da AIFA, Agenas e dall'Istituto Superiore di Sanità, che proprio attraverso la loro competenza sull'HTA potrebbero contribuire a supportare le decisioni delle Commissioni AIFA. I report di Health Technology Assessment utilizzati per la valutazione nazionale costituiscono uno strumento di fondamentale importanza anche per le Regioni, al fine di comprendere il valore dei prodotti utilizzati in riferimento a quelli già in uso.

L'Istituto per la Competitività ha intervistato la dirigente Innovazione e Sviluppo di Agenas, Marina Cerbo, sul ruolo dell'HTA in Italia. L'attenzione di Agenas si rivolge ai dispositivi medici, e il loro contributo nella valutazione delle tecnologie sanitarie permette di pubblicare i Report e dunque di divulgare le valutazioni fruibili da tutti gli stakeholders.

"L'HTA nasce per permettere ai decisori politici di leggere l'impatto complessivo di una nuova tecnologia sul sistema sanitario. Impatto in primis sulla qualità di cura del paziente, sulla sua qualità di vita, come pure sulla spesa e sull'organizzazione dei servizi di erogazione delle cure. Dunque l'HTA è uno degli strumenti in grado di permettere di comprendere il giusto im-

piego delle risorse investite in tecnologia sanitaria", afferma Cerbo. Ad oggi, però, l'Health Technology Assessment non è impiegata nella programmazione sanitaria a tutti i livelli di governo per orientare effettivamente le scelte di allocazione di risorse nelle tecnologie sanitarie. Su questo fronte Cerbo riferisce che *"è importante che l'HTA venga utilizzato per dare risposte appropriate. Questo sistema di valutazione deve essere integrato nei processi decisionali a tutti i livelli di governo. Attraverso l'HTA bisogna ponderare le scelte prese in termini di investimento di risorse in una tecnologia piuttosto che in un'altra. Se non si realizza questa integrazione, l'HTA non potrà guidare le decisioni di spesa fino in fondo, e questo è un peccato"*. Inoltre, sulla conduzione degli studi di HTA, Cerbo afferma che *"è necessario pubblicare gli esiti. Agenas pubblica infatti i report dei suoi assessment, e questo aspetto è di grande utilità per la comunità scientifica e per tutti gli stakeholders del SSN. Aumentare e condividere le prove scientifiche permette una maggiore comprensione delle tecnologie e del loro impatto sul sistema, e dunque una migliore capacità del loro recepimento ed utilizzo"*. Marina Cerbo conclude affermando che *"l'evoluzione dello strumento di HTA si accompagna con le parole cooperazione e trasparenza. Infatti, senza cooperazione tra Politica, Istituzioni nazionali e Regioni, Industria e Pazienti, secondo regole trasparenti per la gestione dei conflitti di interesse e delle attività di lobbying, il contributo dell'HTA sarà sempre depotenziato e mai utilizzato fino in fondo."*

Come riporta l'atto di indirizzo del Ministero della Salute 2018, la salute va preservata attraverso le azioni integrate delle Istituzioni e della società civile, basate non solo su aspetti specificamente sanitari, ma anche su fattori sociali ed economici, secondo i principi della "Salute in tutte le politiche". Una tale logica resterebbe priva di senso e fondamento se non trovasse riscontro anche in una efficiente allocazione delle risorse tra le "differenti" voci di spesa sostenute dallo Stato.

Attraverso una nuova governance della spesa sanitaria che coinvolga tutte le istituzioni preposte al governo della spesa, sia a livello nazionale che regionale, e ascoltando il parere di tutti gli altri stakeholders

del SSN, compresi i pazienti, è giunto il momento di riflettere approfonditamente sull'implementazione di un sistema integrato di valutazione delle tecnologie sanitarie, che permetta di allocare le risorse verso le "opzioni terapeutiche" maggiormente innovative e performanti. Un sistema di valutazione che divenga lo strumento di dialogo tra Stato e Regioni, al fine di promuovere l'innovazione, e di evitare il formarsi di decisioni diverse sul territorio nazionale che determinano accessi differenziati ai trattamenti.

4.3. UNA DEFINIZIONE DELL'INNOVAZIONE A PRESCINDERE DALLE RISORSE ALLOCATE

L'AIFA ha stabilito con la Determinazione n° 519/2017 i nuovi criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi. Il modello tiene conto di tre elementi fondamentali: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove, per la cui valutazione si è deciso di adottare il metodo GRADE. Per i farmaci innovativi, oncologici e no sono stati stanziati annualmente due fondi da 500 milioni di Euro cadauno; tali fondi costituiscono tetti massimi di spesa, ma non una effettiva allocazione delle risorse. Da quanto si evince nel 2017 non sono stati spesi tutti i fondi preventivamente destinati ai farmaci innovativi. Questo è paradossale. Il sistema dei tetti di spesa dovrebbe quantomeno essere considerato un parametro flessibile visto che costituisce una approssimazione (ex ante) del fabbisogno di spesa.

Infatti, in un mercato dove il prezzo è regolamentato e l'accesso è negoziato, la determinazione dei tetti (per non parlare dei tagli lineari ex post) è di per sé un accanimento al controllo della spesa di questo comparto. Risulta dunque indispensabile che le risorse destinate al farmaco rimangano a finanziare il farmaco, compensando gli sforamenti di spesa degli altri tetti, ma rimanendo sempre nell'ambito della spesa farmaceutica. È dunque un controsenso spendere gli stanziamenti per il farmaco in altri capitoli di spesa. Bisogna fare attenzione, non si può limitare la definizione della "portata innovativa" di un farmaco con

criteri che fanno riferimento a un aspetto economico. I budget - in quanto risorse economiche - sono per definizione limitati, e concorrono fino ad un certo ammontare alla spesa necessaria. Se relativizziamo la definizione dell'innovatività ai budget a disposizione per i "farmaci innovativi", si rischia di fare una grossa confusione. Infatti, il carattere innovativo fa riferimento, tra gli altri aspetti, anche al miglioramento della qualità della vita del paziente, a una modalità di somministrazione più agevole e che rende l'aderenza al trattamento più elevata.

In altre parole, serve definire l'innovatività attraverso un HTA di rilievo europeo per valutare meglio le opzioni terapeutiche che si rendono man mano disponibili, facendo la giusta differenza tra farmaco innovativo e farmaco non innovativo. Successivamente a questa distinzione si sceglie "politicamente" quale e quanta innovazione rimborsare, puntando possibilmente a favorire un accesso equo e uniforme della popolazione-paziente europea ai farmaci innovativi.

4.4. UNA NUOVA GOVERNANCE DEL FARMACO - CORAGGIOSA E NON PIÙ RINVIABILE

I farmaci costituiscono una componente fondamentale dell'erogazione dei servizi sanitari. Molto spesso si assiste ad un accesso iniquo ai trattamenti farmacologici che determina una sostanziale ineguaglianza dei cittadini dinanzi alla salute, minando così i principi fondatori del nostro servizio sanitario. La capacità di governare l'accesso all'innovazione presuppone un continuo e sistematico coordinamento tra i diversi stakeholder del servizio sanitario nazionale, in quanto la posta in gioco è alta, molto importante e comprende: l'equità nell'accesso alle cure, la possibilità di recepire l'innovazione e dunque consentire ai cittadini le cure migliori disponibili sul mercato, la sostenibilità economica e finanziaria del SSN e dell'intero sistema economico nazionale, la sostenibilità del comparto industriale delle Life sciences e dunque della ricerca di nuove terapie.

L'Istituto per la Competitività ha intervistato il

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, Walter Ricciardi, in riferimento al tema dell'innovazione farmaceutica nella qualità della cura e l'impatto sulla spesa per welfare. Dalle parole del Presidente dell'ISS emerge quanto ad oggi la logica dei silos-budget e le valutazioni "parziali" che vengono compiute in merito al recepimento di una nuova opzione terapeutica nel nostro Sistema Sanitario, non sia utile alla sostenibilità di Sistema. Rispetto all'evoluzione internazionale su questo fronte, Ricciardi riferisce che *"non sappiamo quale sarà il vero futuro dell'HTA dopo gli emendamenti alla proposta di Regolamento Europeo emanato dalla Commissione il 31 gennaio 2018. Si riscontrano resistenze nazionali molto forti in merito alla possibilità di condurre joint clinical assessment per i farmaci in approvazione all'EMA, e non è detto che si riuscirà a mantenere l'impianto della proposta della Commissione così com'è stata pensata ad oggi"*. Inoltre, facendo una panoramica internazionale, si parla del ruolo futuro di EMA nella valutazione del farmaco. *"Ad oggi, se non sarà l'HTA europeo a poter fare delle comparazioni tra farmaci innovativi e il best standard presente sul mercato, riuscirà EMA a fare un "upgrade in questa direzione?"*. Sul fronte USA invece si evince come *"la FDA è pressata dall'Amministrazione degli Stati Uniti al fine di procedere velocemente con l'immissione in commercio dei nuovi farmaci, coinvolgendo il paziente a condividere il rischio di efficacia e sicurezza."* Questo aspetto è preoccupante dal momento che si scaricano sui pazienti le incertezze della valutazione e le preoccupazioni del mercato. Rispetto a questo tema, continua il Presidente Ricciardi, *"in Italia i problemi riguardano, a cascata, la capacità degli interlocutori e stakeholders del SSN, a tutti i livelli di governo, di poter dialogare e condividere metodologie per valutare le performance dei sistemi sanitari, e orientare le scelte con analisi evidence based"*. Inoltre *"si riscontra che l'ostacolo nella integrazione e lettura dei dati non è un problema tecnico, ma politico. La capacità di migliorare la programmazione sanitaria rispetto alla valutazione degli impatti dell'innovazione sulle varie voci di spesa pubblica e privata, la capacità di recepire e utilizzare*

la telemedicina e l'e-health, non è un problema di tecnica, è un problema di indirizzo politico da parte del Governo nazionale e delle amministrazioni regionali. Il sistema sanitario riuscirà ad evolvere se e solo se la volontà politica promuoverà un clima di dialogo tra tutti gli interlocutori istituzionali per condividere riforme che dovranno avere un impatto sulle professioni, sulla modalità di allocazione di risorse e sulla accountability di sistema".

Vista la situazione così come descritta, dunque, è comprensibile quanto sia difficile regolare un mercato come quello delle tecnologie sanitarie (farmaci, dispositivi medici), la cui continua evoluzione, grazie a ricerca e innovazione, mette a dura prova chi governa. Il governo della spesa sanitaria è complesso e fa riferimento ad un mercato fortemente dinamico, che richiede una attenta e non affatto semplice valutazione del costo-opportunità delle innovazioni in continua evoluzione.

Se le autorità di regolamentazione considerassero solamente il problema del cost-containment, attraverso la revisione continua del prezzo di rimborso dei farmaci, si otterrebbe sicuramente una riduzione del prezzo del farmaco nell'immediato, ma nel medio-lungo periodo non si riuscirebbe a governarne l'efficacia terapeutica che ha un impatto sulla variabile principale che le autorità regolatorie intendono controllare: la spesa.

D'altra parte, se si considerasse solamente l'aspetto industriale, e dunque l'esigenza del recupero degli investimenti delle aziende farmaceutiche, non sarebbe possibile rendere accessibile il farmaco a tutti i pazienti si avrebbe un impatto eccessivo sulla spesa pubblica, che crescerebbe sensibilmente, costituendo una minaccia per la sostenibilità del sistema. La sfida consiste dunque nel trovare il giusto rapporto tra gli investimenti in R&S e i sistemi di controllo del prezzo dei farmaci, ma anche studiare l'efficacia dei differenti sistemi di controllo dei farmaci nel raggiungimento del loro obiettivo dichiarato.

Una nuova governance del farmaco e della spesa sanitaria che abbia in premessa questi obiettivi, deve necessariamente prevedere i seguenti punti:

- attuare un sistema di controllo della spesa basato

sulla valutazione dei risultati, superando il sistema dei silos;

- rimborsare i farmaci in base a meccanismi evidence based, con un ricorso - di default - a dati real world per la valutazione del loro reale impatto su voci di spesa pubbliche e private;
- adottare a livello nazionale ma soprattutto regionale una logica di programmazione pluriennale, (almeno triennale), condivisa dal sistema e nota a tutti gli stakeholders ex ante;
- riformare il finanziamento delle prestazioni sanitarie e dei farmaci.

Con le opportune modifiche di legge, è necessario prevedere una compensazione tra tetti di spesa dei budget destinati alla farmaceutica al fine di rendere valido il principio che le risorse destinate preventivamente al farmaco rimangano nel settore farmaceutico. Bisogna inoltre implementare un modello di valutazione HTA che sia benchmark e vincolante per le valutazioni di rilievo nazionale e regionale. Bisogna altresì prevedere un nuovo sistema di governo delle risorse destinate ai servizi sanitari, attraverso un modello di gestione basato su spesa per patologia "patient-oriented", attraverso un "upgrade" del

sistema di programmazione nazionale e regionale.

L' "upgrade" lo si può compiere solo con la sinergia tra prescrittori, personale amministrativo, personale preposto al controllo della spesa nelle istituzioni competenti, istituzioni previdenziali sia su base regionale che su base nazionale, attraverso un metodo di lettura simultanea dei dati in loro possesso. L'efficientamento del sistema finora sembra essersi tradotto semplicemente nel concetto di "minore spesa", senza incidere in maniera adeguata sulle incertezze dei processi decisionali, sulle inefficienze gestionali e sulla spesa evitabile, mostrando la sua incongruenza soprattutto nel governo dell'assistenza farmaceutica. È necessario dunque un cambio di rotta. Bisogna, in altre parole, definire uno schema di valutazione comune a tutti i livelli di governo, che legghi finalmente in maniera chiara gli effetti degli impatti delle opzioni terapeutiche sulle varie voci di spesa (dirette, indirette e sociali), che possa dunque guidare le decisioni dei policy makers e le funzioni delegate alla gestione di risorse a realizzare le compensazioni necessarie di partite contabili, e riconoscere più valore a quelle strategie che contribuiscono a migliorare la qualità di cura.

CONCLUSIONI E SPUNTI DI POLICY

Farmaco e qualità
di cura - un nesso
non casuale

Il farmaco esercita un ruolo fondamentale nella determinazione della qualità complessiva dei servizi sanitari erogati ai pazienti affetti da specifiche patologie. Fornire ai pazienti le nuove terapie disponibili in tempi rapidi rappresenta una sfida importante. L'accesso a questi farmaci risulta di fondamentale importanza per tutti quei pazienti affetti da patologie gravi o invalidanti e anche per chi, grazie alle nuove terapie, può sopravvivere più a lungo o godere di una migliore qualità della vita.

La lotta alle malattie, acute e croniche, è stata da sempre oggetto di indagine, inizialmente tramite l'estrazione di principi attivi da fonti animali e vegetali, per poi produrre farmaci di sintesi chimica e biologica, e ancora dopo per governare i principi che regolano i geni e la differenziazione cellulare, dando origine alle terapie avanzate.

L'innovazione ha dunque un impatto importante sulla qualità di vita dei pazienti, e sulla qualità delle cure erogate dal servizio sanitario nazionale. A fronte di ciò un accesso ritardato e differenziato ai farmaci per i pazienti costituisce una perdita di opportunità elevata. Il ritardo nel recepimento dell'innovazione farmaceutica non rende il sistema efficiente per via di un continuo aumento del combinato composto di spesa diretta, indiretta e sociale, senza però un miglioramento della qualità delle cure erogate.

L'AIFA ha stabilito con la Determinazione n° 519/2017 i nuovi criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi al fine di consentire l'accesso di questi farmaci ai fondi istituiti dall'articolo 1, commi 400 e 401 della legge 11 dicembre 2016, n. 232. Il modello tiene conto di tre elementi fondamentali: il bisogno terapeutico; il valore terapeutico aggiunto; la qualità delle prove, per la cui valutazione si è deciso di adottare il metodo *grade*. Per i farmaci innovativi, oncologici e no, sono stati infatti stanziati annualmente due fondi da 500 milioni di euro ciascuno; tali fondi costituiscono tetti massimi di spesa, ma non consentono un'allocazione flessibile delle risorse stesse tra di essi. Con il paradosso, che si è già registrato nel 2017, che possono non essere totalmente spesi tutti i fondi preventivamente destinati ai farmaci innovativi e che i soldi

eventualmente risparmiati fuoriescano dalla coperta notoriamente già corta della spesa farmaceutica. Si rende quindi necessario un superamento dei limiti della definizione dell'innovatività subordinata alla disponibilità delle risorse. Se relativizziamo la definizione dell'innovatività ai budget a disposizione per i "farmaci innovativi" si rischia di fare una grossa confusione. La portata innovativa di un farmaco fa riferimento, tra gli altri aspetti, anche al miglioramento della qualità della vita del paziente, a una modalità di somministrazione più agevole che rende l'aderenza al trattamento più elevata con esiti clinici migliori e riduzione degli sprechi. Di fianco a una definizione incondizionata dell'innovatività di un farmaco, e in assenza di vincoli finanziari definiti a priori dunque, le istituzioni possono scegliere quanta e quale innovazione finanziare, ma senza confondere portata innovativa del farmaco e risorse a disposizione, e tenendo a mente l'interazione tra innovazione, qualità delle cure e impatto complessivo sulla spesa.

Come riporta l'atto di indirizzo del Ministero della Salute 2018, la salute va preservata attraverso le azioni integrate delle Istituzioni e della società civile, basate non solo su aspetti specificamente sanitari, ma anche su fattori sociali ed economici, secondo i principi della "Salute in tutte le politiche". Una tale logica resterebbe priva di senso e fondamento se non trovasse riscontro anche in una efficiente allocazione delle risorse tra le "differenti" voci di spesa sostenute dallo Stato.

Quando si parla dei costi legati ad una patologia si ricorre spesso alla metafora dell'iceberg: in superficie emergono solo i costi diretti, in basso invece si accumulano i costi indiretti e sociali, che costituiscono spesso la parte più consistente:

- previdenza;
- assistenza sociosanitaria;
- produttività.

La relazione tra costi sociali e patologie, tra gli altri fattori, è influenzata anche dalla bontà dei trattamenti, sia in relazione alla loro efficacia, sia rispetto all'aderenza dei pazienti, che è un fattore a sua volta influenzato dalle modalità di somministrazione del prodotto, e dalla capacità del sistema stesso di ge-

stire l'aderenza e la non aderenza.

Nella valutazione del valore aggiunto di un farmaco è necessario immaginare come poter recepire l'impatto di quest'ultimo sui costi sociali e gli altri fattori che determinano un impatto positivo sulla spesa indiretta e sociale.

È altresì necessario che i dati - attraverso una procedura chiara e condivisa - siano disponibili per gli operatori sanitari e per quanti svolgono analisi e ricerche sui temi di *governance* del sistema sanitario e nella valutazione dei servizi, al fine di poter realizzare valutazioni in grado di comprendere l'impatto "complessivo" dell'innovazione su tutte le voci sanitarie e non sanitarie.

A parte la disponibilità dei dati, al fine di comprendere l'impatto complessivo di una innovazione in campo farmacologico e tradurla in termini di valore e dunque di rimborso, è necessario che l'*Health Technology Assessment* diventi uno strumento condiviso e vincolante da parte di chi valuta il farmaco. Bisogna, in altre parole, definire uno schema di valutazione comune a tutti i livelli di governo, che leghi finalmente in maniera chiara gli effetti degli impatti delle opzioni terapeutiche sulle varie voci di spesa (dirette, indirette e sociali), che possa dunque guidare le decisioni dei *policy maker* e le funzioni delegate alla gestione di risorse a realizzare le compensazioni necessarie di partite contabili, e riconoscere più valore a quelle strategie che contribuiscono a migliorare la qualità di cura.

Considerando un orizzonte temporale di breve e medio periodo, da un punto di vista operativo, si può immaginare una *roadmap* per una nuova *governance* del processo di cura che vada ad influire, coraggiosamente, sulla spesa, sulla modalità di valutazione, e sul sistema di finanziamento:

Breve termine - Razionalizzazione del sistema

- Le risorse stanziare per il farmaco devono rimanere nell'ambito della spesa farmaceutica.
 - A fronte di una domanda crescente di cure, considerando anche l'attuale situazione di differenziazione nell'accesso, non è accettabile pensare che risorse destinate ad un budget

specifico come per i fondi innovativi rimangano non spese o vadano in capitoli di bilancio che con la spesa farmaceutica nulla hanno a che vedere.

- Nella logica dei tetti di spesa si determina il paradosso di un "risparmio" su un budget e di uno sfioramento dell'altro (si pensi al canale dei farmaci della spesa convenzionata e di quella per gli acquisti diretti, per i quali in base al pre-consuntivo AIFA nel 2017 si è registrato rispettivamente, rispetto ai tetti di spesa previsti, un avanzo di €497 milioni e un disavanzo di €1.585 milioni). In questi casi, un criterio di buon senso sarebbe quello di destinare il residuo rispetto a un tetto di spesa a coprire, quantomeno parzialmente, l'eventuale sfioramento dell'altro tetto, al fine di commisurare meglio le risorse al fabbisogno di cura complessivo. Naturalmente occorrerebbe tener conto dell'impatto sulle Regioni, sterilizzando eventuali effetti di tipo allocativo.
- La compensazione va considerata tra tutti i tetti di spesa, inclusi quelli per i farmaci innovativi.
- Il meccanismo del *payback* ad oggi applicato alla spesa farmaceutica ospedaliera andrebbe dunque riconsiderato solamente rispetto allo sfioramento dell'insieme delle risorse destinate alla farmaceutica.
- In alternativa, qualora la compensazione dei tetti risultasse impossibile da attuare, quantomeno nel breve periodo, occorrerebbe procedere urgentemente ad ampliare il tetto della spesa per gli acquisti diretti, riducendo corrispondentemente quello per la convenzionata.
- Attuare con la massima priorità quanto già prevede l'Art.1, commi 408-409 della legge di bilancio 2018, ossia l'avvio di un monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo che dovrà essere funzionale alla migliore allocazione delle risorse programmate per il Servizio sanitario nazionale.

- Implementare un modello di valutazione HTA che sia benchmark e vincolante per le valutazioni di rilievo nazionale e regionale.
 - L'HTA deve essere lo strumento che permette ai decisori di poter riconoscere maggior valore a quelle "strategie di intervento" (farmaci, dispositivi, diagnostica, attrezzature, processi) che permettono di migliorare la qualità di cura e di ridurre la spesa complessiva per l'erogazione dei servizi di cura, non solo una parte della spesa.
- Eliminare definitivamente misure di taglio lineare.
 - Il taglio lineare veicola un messaggio di disinteresse a capire le differenze tra farmaci, non apprezzando il differente contributo alla qualità della cura.
 - I tagli lineari sono incoerenti se calati in un sistema altamente dinamico come quello farmaceutico, che punta proprio sulla valutazione di dati e analisi comparative per determinare il valore dei prodotti e delle strategie di intervento.
- Prevedere una revisione del Prontuario Farmaceutico al fine di recuperare risorse dai farmaci con un minore impatto sulla qualità della vita del paziente. Le risorse recuperate potranno finanziare i farmaci più innovativi e impattanti sulla qualità delle cure, riconoscendone il giusto valore.

Medio termine - Gestione del sistema

- Prevedere un nuovo sistema di governo delle risorse destinate ai servizi sanitari, attraverso un modello di gestione basato su spesa per patologia "*patient-oriented*", identificando strumenti, patologie, indicatori e regole per gestire il diritto alla tutela della privacy.
 - Attraverso un "upgrade" del sistema di programmazione nazionale e regionale delle risorse in sanità, prevedere la spesa e il suo monitoraggio sulla base di diagnosi e necessità di cura, per singole patologie e per popolazione paziente afferente.
- L'*upgrade* lo si può compiere solo con la sinergia tra prescrittori, personale amministrativo, personale preposto al controllo della spesa nelle istituzioni competenti, istituzioni previdenziali sia su base regionale che su base nazionale, attraverso un metodo di lettura simultanea dei dati in loro possesso.
- Tale sistema permetterebbe di:
 - » realizzare *horizon scanning* per patologia in grado di determinare il reale fabbisogno di spesa e di conseguenza adottare misure tali da garantire la sostenibilità di sistema e un appropriato accesso alle cure;
 - » superare l'*impasse* nella gestione della spesa per acuti e spesa per la "esplosiva" cronicità;
 - » superare la dicotomia tra ospedale e territorio;
 - » superare i silos di spesa;
 - » integrare ulteriormente le competenze e le figure professionali all'interno dello stesso percorso;
 - » valutare gli impatti reali delle opzioni di cura sul *follow up* dei pazienti;
 - » maggiore "accountability" di sistema;
 - » premiare l'innovazione che ha l'impatto più elevato sulla qualità della cura.
- I PDTA dovranno assumere un ruolo centrale nella programmazione sanitaria. Tali strumenti dovranno sempre di più "fare sinergia" con il nuovo modello di governo della spesa sanitaria di cui sopra.
- Estendere gradualmente l'avvio di un monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo, già previsto dall'Art.1, commi 408-409 della legge di bilancio 2018, a tutti i nuovi farmaci immessi in commercio, individuando un framework rigoroso e replicabile per l'analisi di impatto finanziario.
- Occorre che sempre di più gli enti previdenziali e assistenziali, a partire dall'INPS, integrino i propri dati con quelli del Servizio Sanitario Nazionale,

creando dei registri individuali per ciascun cittadino che, nel rispetto delle norme sulla privacy, siano poi aggregabili al fine di valutare in maniera dettagliata e completa il rapporto tra le diverse voci di spesa rispetto alle differenti patologie, individuandone le implicazioni finanziarie e le modalità di gestione più efficaci per i pazienti e più efficienti dal punto di vista dei costi.

Per realizzare tali modifiche è necessaria una riforma coraggiosa del servizio sanitario e della governance della spesa, compresa la spesa farmaceutica. Una riforma non più procrastinabile se si vuole migliorare la qualità delle cure dei pazienti, non perdere l'opportunità di garantire l'accesso all'innovazione in maniera uniforme sul territorio nazionale e garantire la sostenibilità di sistema.

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

abbvie

 astellas

 Biogen. 40 ANNI

 Bristol-Myers Squibb


Daiichi-Sankyo

 Fondazione MSD

janssen 

Lilly

MERCK

 NOVARTIS

 Roche

SANOFI 

 **SERVIER**

MEDIA PARTNER

DIRE
AGENZIA DI STAMPA NAZIONALE

icom
istituto per la competitività

Roma
Piazza dei Santi Apostoli 66
00187 Roma, Italia
Tel. +39 06 4740746

Bruxelles
Rond Point Schuman 6
1040 Bruxelles, Belgio
Tel. +32 (0) 22347882

info@i-com.it
www.i-com.it
www.icomEU.eu