

Collana CERGAS

Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale dell'Università Bocconi

Rapporto OASI 2016

Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano

Il rinnovamento dei sistemi sanitari è da tempo al centro del dibattito politico e scientifico nazionale e internazionale. Con l'istituzione di OASI (Osservatorio sulle Aziende e il Sistema sanitario Italiano), il CERGAS ha voluto confermarsi quale punto di riferimento per l'analisi dei cambiamenti in corso nel sistema sanitario italiano, adottando un approccio economico-aziendale. Ha inoltre creato un tavolo al quale mondo accademico e operatori del SSN possono interagire ed essere nel contempo promotori e fruitori di nuova conoscenza.

A partire dal 2000, l'attività di ricerca di OASI è stata sistematicamente raccolta in una serie di Rapporti Annuali. Il Rapporto 2016:

- presenta l'assetto complessivo del SSN (profili istituzionali, struttura, attività e spesa) e del settore sanitario italiano, inquadrandolo anche in ottica comparativa internazionale. Sono inclusi approfondimenti sui consumi privati di salute, sugli erogatori privati accreditati e sul sistema sociosanitario e sociale;
- approfondisce questioni di *policy* rilevanti per il sistema sanitario e le sue aziende, quali i recenti riordini di molti SSR, la mappatura della rete ospedaliera alla luce dei nuovi standard, il governo dell'assistenza farmaceutica, l'implementazione del programma nazionale HTA per dispositivi medici;
- a livello aziendale, discute la trasformazione delle unità operative, confrontando le esperienze dei team multidisciplinari e delle équipes itineranti; si focalizza su percorsi di selezione del *top management* e sviluppo imprenditoriale nella sanità pubblica; descrive i differenti approcci alle cure intermedie a livello internazionale e nazionale e ne analizza i modelli organizzativi, i target di utenti e le formule di servizio; analizza i risultati preliminari della sperimentazione dei CReG; approfondisce le sfide della gestione centralizzata degli acquisti e l'impatto della crisi della finanza pubblica sui sistemi di programmazione e controllo nelle aziende del SSN.

Il CERGAS (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale) dell'Università Bocconi è stato istituito nel 1978 con lo scopo di sviluppare studi e ricerche sul sistema sanitario. Le principali aree di ricerca sono: confronto tra sistemi sanitari e di Welfare e analisi delle politiche pubbliche in tali ambiti; valutazioni economiche in sanità; logiche manageriali nelle organizzazioni sanitarie; modelli organizzativi e sistemi gestionali per aziende sanitarie pubbliche e private; impatto sui settori industriali e di servizi collegati (farmaceutico e tecnologie biomediche) e sul settore socio-assistenziale.

Questo volume è stato realizzato grazie al contributo incondizionato di



Science For A Better Life

ISBN 978-88-238-5142-9



9 788823 851429

€ 65,00

www.egeaonline.it

Rapporto OASI 2016

CERGAS - Bocconi



a cura di
CERGAS - Bocconi

Rapporto OASI 2016

Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano



Università Commerciale
Luigi Bocconi

Centro di ricerche sulla
Gestione dell'Assistenza
Sanitaria e Sociale

SDA Bocconi
School of Management





Collana CERGAS

Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale dell'Università Bocconi





a cura di
CERGAS - Bocconi

Rapporto OASI 2016

Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano



Università Commerciale
Luigi Bocconi

Centro di ricerche sulla
Gestione dell'Assistenza
Sanitaria e Sociale

SDA Bocconi
School of Management

 Egea



Tutti i contributi del Rapporto OASI sono stati sottoposti al processo di doppio referaggio prima della pubblicazione.

Impaginazione: Compos 90, Milano

Copyright © 2016 EGEA S.p.A.
Via Salasco, 5 – 20136 Milano
Tel. 02/5836.5751 – Fax 02/5836.5753
egea.edizioni@unibocconi.it – www.egeaeditore.it

Tutti i diritti sono riservati, compresi la traduzione, l'adattamento totale o parziale, la riproduzione, la comunicazione al pubblico e la messa a disposizione con qualsiasi mezzo e/o su qualunque supporto (ivi compresi i microfilm, i film, le fotocopie, i supporti elettronici o digitali), nonché la memorizzazione elettronica e qualsiasi sistema di immagazzinamento e recupero di informazioni.

Date le caratteristiche di Internet, l'Editore non è responsabile per eventuali variazioni di indirizzi e contenuti dei siti Internet menzionati.

Prima edizione: novembre 2016

ISBN 978-88-238-5142-9

Stampa: Geca Industrie Grafiche, San Giuliano Milanese (Mi)



Questo volume è stampato su carta FSC® proveniente da foreste gestite in maniera responsabile secondo rigorosi standard ambientali, economici e sociali definiti dal Forest Stewardship Council®

10 Il governo dell'assistenza farmaceutica in Italia: possibili traiettorie di cambiamento

di Nicola Amoroso, Patrizio Armeni, Francesco Costa, Claudio Jommi, Monica Otto¹

10.1 Introduzione

L'esigenza di allocare risorse scarse in modo razionale e di governare la spesa pubblica per i farmaci ha portato diversi paesi ad adottare un approccio sempre più stringente nella valutazione dei nuovi farmaci o di nuove indicazioni di farmaci già approvati ai fini delle decisioni di Prezzo e Rimborso (P&R).

I farmaci richiedono un lungo e costoso processo di Ricerca e Sviluppo (R&S) (DiMasi *et al.*, 2016). Tale processo è necessario per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), AIC gestita nell'UE, per la maggior parte dei farmaci, a livello centralizzato da EMA – *European Medicines Agency*: la procedura centralizzata, nello specifico, è obbligatoria per prodotti biotecnologici, farmaci orfani e farmaci per HIV, patologie neurodegenerative, cancro e diabete, malattie virali e patologie autoimmuni.

Ai fini della AIC di nuovi farmaci e nuove indicazioni terapeutiche è necessaria una valutazione assoluta del rapporto rischio-benefici (e non una valutazione comparativa rispetto ad alternative presenti sul mercato). Inoltre, l'AIC non richiede dati sulle implicazioni economiche del nuovo farmaco, rappresentate (i) da una valutazione della coerenza tra beneficio e costo prodotto rispetto ad alternative terapeutiche esistenti (*value for money*) e (ii) e da una stima dell'impatto del nuovo farmaco sulla spesa. Tali aspetti sono invece centrali per i pagatori di farmaci (Eichler *et al.*, 2010).

La complessità di processi e metodi di valutazione dei farmaci e, più in generale, delle tecnologie sanitarie ai fini del loro accesso al mercato in contesti rego-

¹ Questo capitolo illustra i risultati di una delle due ricerche che ogni anno vengono svolte dall'Osservatorio Farmaci del Cergas Bocconi. L'Osservatorio Farmaci, nato nel 1997, è finanziato da Abbvie, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Sanofi, Roche e Takeda. Per quanto il capitolo sia frutto di un lavoro comune di ricerca, i §§ 10.1, 10.3.3, 10.4, 10.5 sono da attribuire a Claudio Jommi, il § 10.2 a Francesco Costa, il § 10.3.1 a Nicola Amoroso, il § 10.3.2 a Monica Otto ed il § 10.3.4 a Patrizio Armeni.

lamentati e con la presenza di terzi pagatori, ha generato un'attenzione crescente verso metodi strutturati di valutazione per le decisioni. In questo contesto ha assunto sempre più rilevanza l'HTA (*Health Technology Assessment*), inteso come processo multidisciplinare che utilizza la migliore evidenza disponibile, per valutare le implicazioni cliniche, economiche, organizzative, sociali ed etiche delle tecnologie sanitarie sul sistema (momento dell'*assessment*). Il fine della valutazione è quello di raccogliere / produrre evidenze per i decisori / pagatori (momento dell'*appraisal*) (Velasco-Garrido e Busse, 2005).

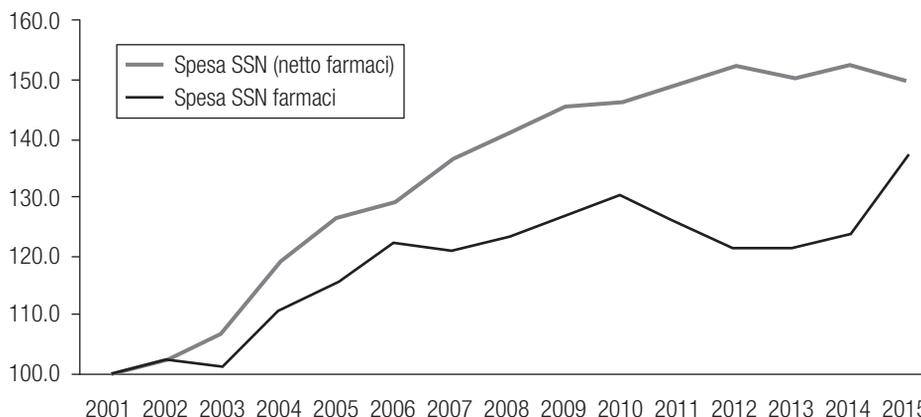
Nei Paesi europei i farmaci vengono in prevalenza coperti da pagatori pubblici (stato e casse mutue) e sono quindi naturalmente oggetto di valutazione ai fini della rimborsabilità e prezzo, potenzialmente ispirata ai principi e metodi dell'HTA. A differenza dell'AIC, prevalentemente gestita a livello accentrato europeo, le scelte di rimborso e prezzo dei farmaci sono prese dai singoli Paesi europei. In generale, i vincoli finanziari hanno spinto i pagatori a rafforzare i sistemi di valutazione dei farmaci per la concessione di rimborsabilità e la negoziazione, diretta o indiretta, dei prezzi (i) da una parte ispirandosi a principi comuni, ovvero garantire la rimborsabilità a farmaci per patologie rilevanti e negoziare le condizioni di accesso sulla base del loro posizionamento (clinico ed economico) rispetto ad alternative presenti sul mercato, (ii) dall'altra con metodi, processi ed esiti diversi da paese a paese ed una conseguente differenziazione nazionale (ed in alcuni paesi, regionale) delle politiche di governo dell'accesso.

I diversi processi di negoziazione di P&R e metodi di valutazione dei nuovi medicinali hanno generato importanti differenze nei tempi di accesso dei nuovi farmaci (EFPIA, 2011) ed un investimento sempre più massiccio da parte delle imprese nella costruzione di evidenze e nella gestione delle relazioni con i pagatori (Data e Mariani, 2015; Jommi *et al.*, 2012b).

La comunità internazionale e, in particolare quella europea, anche ispirata dalla stessa normativa comunitaria (art. 15 della Direttiva 2011/24 avente per oggetto la «Cooperazione nella valutazione delle tecnologie sanitarie») sta riflettendo sull'accettabilità di tali differenze e sulla necessità di sviluppare forme di collaborazione e coordinamento nella valutazione di evidenze, pur nella consapevolezza delle competenze nazionali sulle decisioni di prezzo e rimborso. Il risultato è il moltiplicarsi di iniziative internazionali volte a prevedere, anche per l'accesso al mercato (come per la AIC), un *framework* comune ai Paesi dell'Unione Europea.

Scopo del presente contributo è analizzare criticamente il governo dell'accesso dei farmaci in Italia (§ 10.4), sulla base delle raccomandazioni emerse da tali *network* internazionali (§ 10.2) e delle politiche attivate negli altri principali Paesi UE (Francia, Germania, Spagna) e nel Regno Unito (§ 10.3), e formulare delle ipotesi di riforma di tale governo (§ 10.4).

Figura 10.1 **La spesa SSN, totale (netto farmaci) e per farmaci (Numeri indice: 2001=100) (2001-2015)**



Fonte: nostra elaborazione su dati di Conto Economico delle Aziende Sanitarie

Il contesto in cui la politica del farmaco in Italia si è sviluppata è un deciso orientamento al controllo della spesa, a partire dalla definizione di tetti sulla spesa farmaceutica, pari all'11,35 per cento e al 3,5 per cento delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rispettivamente per la spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera. In un contesto di contenimento della spesa del SSN, l'incidenza della spesa farmaceutica su quest'ultima si è sensibilmente ridotta dal 2001 al 2012 (dal 18,2 per cento al 15,1 per cento). Solo negli ultimi tre anni e, in particolare nel 2015, si è assistito ad una decisa ripresa della spesa farmaceutica (Fig. 10.1), per effetto dell'ingresso sul mercato dei nuovi farmaci per l'Epatite C: l'incidenza della spesa farmaceutica sulla spesa SSN è risalita al 17%².

10.2 HTA per i farmaci nel panorama internazionale

A livello internazionale due network particolarmente attivi sul tema dell'HTA sono EUnetHTA (*European Network on Health Technology Assessment*) e ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*), il primo composto da soggetti pubblici ed operante nel contesto europeo, il secondo in cui sono presenti ricercatori, imprese, soggetti che operano nel campo della consulenza, e soggetti pubblici.

² Si osserva che il dato di spesa farmaceutica viene calcolato al lordo di successivi *payback* a carico dell'industria per effetto dell'applicazione di *Managed Entry Agreement* (MEA): tali *payback* ammontano nel 2015 a 1.154 milioni di Euro (6% circa della spesa farmaceutica a carico del SSN), di cui circa il 50% è legato ad accordi sui farmaci per Epatite C (OsMed, 2016).

Entrambi gli organismi si occupano, tra gli altri obiettivi, di diffondere la pratica dell'HTA e contestualmente di ricercare e sviluppare metodologie condivise a livello internazionale ed europeo.

10.2.1 EUnetHTA

EUnetHTA è un progetto avviato nel 2005 su iniziativa della Commissione Europea. Si tratta di un *network* di organizzazioni governative tra i Paesi dell'Unione Europea, alcuni Paesi candidati all'ingresso nell'UE, Paesi membri dell'associazione europea di libero scambio (EFTA) e dello spazio economico europeo (EEA) e da alcune agenzie regionali e organizzazioni *non profit* che contribuiscono alla pratica dell'HTA. La *mission* del progetto è la creazione, lo sviluppo e il trasferimento di conoscenze, metodologie e pratiche riguardanti l'HTA in Europa (EUnetHTA, 2016).

EUnetHTA ha prodotto ad oggi due *output* rilevanti a potenziale supporto delle valutazioni dei nuovi farmaci a fini di P&R.

Il primo è rappresentato dall'HTA Core Model³, un *framework* metodologico per la produzione e la condivisione di informazioni riguardanti le nuove tecnologie (inclusi i farmaci), finalizzato ad evitare duplicazioni e processi ridondanti.

Il modello è composto da tre sezioni:

- ▶ l'ontologia, che contiene le definizioni e una lista di problematiche generiche che possono sorgere durante un HTA;
- ▶ una guida metodologica, che espone le principali soluzioni alle problematiche esposte nell'ontologia;
- ▶ un *Common Reporting Structure*, che fornisce un formato standard per i progetti di HTA.

Il modello ontologico organizza le informazioni in modo gerarchico, dividendole in tre livelli. Il primo livello è rappresentato da nove domini. I domini vengono a loro volta declinati in *topics* (elementi specifici dei domini) e *issues* (domande di ricerca poste al fine di rispondere alle problematiche rilevanti per ogni dominio).

All'interno del documento ogni dominio è organizzato secondo uno stesso schema logico. Dopo una sua descrizione vengono analizzate l'importanza dello stesso nel processo di HTA, le relazioni tra i diversi domini e la metodologia. Infine vengono specificati e descritti i *tool* operativi e forniti alcuni suggerimenti per la produzione di report e l'interpretazione dei risultati.

Il secondo importante contributo prodotto dall' EUnetHTA è rappresentato dalle linee-guida per la valutazione comparativa dei farmaci («*Rapid relative ef-*

³ La versione attuale, scaricabile da <http://eunetha.fedimbo.belgium.be/hta-core-model> (data ultimo accesso: 27 luglio 2016) è la 3.0.

Box 10.1 I nove domini dell'HTA Core Model (EUnetHTA)

1. *Health Problem and Current Use of the Technology* (CUR): tale sezione deve specificare le indicazioni e i pazienti target, i dati epidemiologici e le prospettive di trattamento, l'effetto della patologia sulla popolazione, le alternative terapeutiche, le condizioni necessarie per l'utilizzo.
2. *Description and technical characteristics of technology* (TEC): il secondo dominio include la tecnologia e le sue caratteristiche tecniche, il *training* necessario per l'utilizzo da parte degli operatori, gli investimenti necessari per implementare la tecnologia, nonché le differenze rispetto ai comparatori.
3. *Safety* (SAF): nella terza sezione vengono rilevati eventuali effetti indesiderati causati dall'utilizzo di una tecnologia sanitaria.
4. *Clinical Effectiveness* (EFF): tale sezione illustra i dati di efficacia clinica in condizioni ideali (*efficacy*) ed in *real life* (*effectiveness*).
5. *Costs and economic evaluation* (ECO): tale sezione è dedicata alla valutazione dei costi e della costo-efficacia della nuova tecnologia.
6. *Ethical analysis* (ETH): la sezione analizza gli aspetti etici, sociali e di equità collegati all'utilizzo della tecnologia, cercando di analizzare sia i valori sociali preesistenti sia le variazioni che la tecnologia produce al momento della sua adozione.
7. *Organisational aspects* (ORG): tale sezione considera le implicazioni che la tecnologia comporta a livello manageriale. Il dominio considera infatti le modalità con cui le diverse tipologie di risorse (risorse umane, conoscenza, risorse economiche, cultura organizzativa) vengono influenzate dall'innovazione e le conseguenze che possono prodursi nella singola organizzazione e nel sistema sanitario nel suo complesso.
8. *Patients and social aspects* (SOC): si tratta di un dominio in cui vengono analizzati gli effetti e l'impatto dell'implementazione della tecnologia sui pazienti (ed i familiari) e gruppi sociali (ad esempio anziani, disabili, minoranze).
9. *Legal aspects* (LEG): tale sezione analizza gli aspetti legali che devono essere presi in considerazione nella valutazione di impatto di una nuova tecnologia.

effectiveness assessment» – REA) (EUnetHTA, 2013). L'obiettivo delle *guidelines* su REA è fornire agli Stati Membri un supporto per la valutazione comparativa di efficacia in fase di ingresso dei nuovi farmaci, considerando i tempi stringenti per l'accesso (180 giorni ai sensi della Direttiva Europea sulla Trasparenza⁴). Un secondo obiettivo è quello di omogeneizzare le modalità di valutazione comparativa dei farmaci da parte dei soggetti che svolgono attività di HTA ai fini della successiva definizione delle condizioni di accesso (P&R).

Concepito all'origine per i soli farmaci (2000-2012), le linee-guida su REA sono poi state estese a tutte le tecnologie sanitarie⁵, lasciando invariati contenuti e raccomandazioni.

I principali quesiti metodologici riguardano gli *endpoint* clinici, composti o combinati (l'uso di *endpoint* composti – quali morte o infarto miocardico acuto – è frequente soprattutto in ambito cardiovascolare) e surrogati (come la sopravvivenza libera da progressione della malattia in ambito oncologico); la valutazione del profilo di sicurezza del farmaco; la valutazione della qualità della vi-

⁴ Direttiva 89/105/EEC.

⁵ <http://www.eunetha.eu/eunetha-guidelines> (ultima data di accesso, 4 luglio 2016).

ta (*health-related*); il tema dei confronti indiretti, particolarmente critico data la bassa frequenza di confronti diretti tra farmaci in studi sperimentali (Hochman e McCormick, 2010); la validità interna degli indicatori di esito; l'applicabilità delle evidenze nei contesti di valutazione comparativa; i criteri di scelta del(i) comparatore(i).

In ogni documento, una volta definita la tematica, il contesto e la letteratura di riferimento, vengono inserite delle specifiche raccomandazioni che dovrebbero essere utilizzate nel produrre documenti di REA: ad esempio, con riferimento al comparatore, viene specificato che idealmente dovrebbe essere quello riconosciuto come prodotto di riferimento nelle linee-guida europee o internazionali o, in assenza di tale indicazione, come quello più utilizzato nella pratica clinica (con specifica delle fonti da utilizzare per identificare tale prodotto).

10.2.2 ISPOR

L'ISPOR è un *network* internazionale *non-profit* di professionisti dell'industria, accademici, *policy maker* e consulenti nell'ambito della valutazione economica applicata ai farmaci e dell'*outcome research*. La *mission* dell'ISPOR è quella di rafforzare la comprensione, l'utilizzo e l'uso dell'HTA per migliorare le decisioni riguardo la salute globale.

All'interno di ISPOR sono state attivate diverse *Task Force*, composte da esperti nel settore, il cui scopo è la creazione di *linee guida* internazionali finalizzate a sviluppare una corretta implementazione degli esiti dell'attività di ricerca. Il lavoro di ogni *Task Force* culmina con la pubblicazione di un report (ISPOR *good practices for outcome research*) orientato all'incremento della conoscenza e della consapevolezza sul tema in considerazione e all'ulteriore sviluppo della pratica nelle decisioni di *policy*. In generale, i report ISPOR vengono poi pubblicati sulla rivista organo ufficiale della stessa associazione (*Value in Health*).

In questa sezione vengono approfonditi, in quanto specificamente applicabili al tema della valutazione dei farmaci ai fini del loro accesso sul mercato, gli *output* di due *task force*.

La prima ha affrontato il tema dell'approccio multi-criterio alle decisioni in sanità (MCDA – *Multi-Criteria Decision Analysis – in health care decision making*), approccio potenzialmente applicabile anche alla valutazione dei farmaci (e delle tecnologie sanitarie in senso lato), ai fini della composizione di diversi criteri per la valutazione di impatto degli stessi e per le scelte di P&R.

Partendo dalle evidenze che un'esplicita composizione di criteri decisionali multipli possa migliorare la qualità delle decisioni, aumentando il livello di trasparenza, coerenza e *accountability* dei *decision maker* (Marsh *et al.*, 2016; Thokala *et al.*, 2016), i due report della Task Force si concentrano su uno dei tre possibili metodi di composizione dei criteri (*value measurement approach*), in cui vengono costruiti e comparati indici su scala numerica.

Sono individuate le seguenti fasi per una corretta applicazione di tale metodo:

- ▶ identificazione del problema (obiettivi, alternative, *stakeholder* rilevanti e *output* desiderato);
- ▶ selezione dei criteri di valutazione;
- ▶ misurazione della *performance*;
- ▶ trasformazione della *performance* in punteggi (criteri) sulla base delle preferenze degli *stakeholder*;
- ▶ decisione del valore (peso) dato a ciascun criterio;
- ▶ calcolo dei punteggi aggregati;
- ▶ valutazione dell'incertezza (per valutare la robustezza del modello);
- ▶ interpretazione e condivisione dei risultati.

L'aspetto cruciale del MCDA, al di là delle liste sui possibili criteri di valutazione (si pensi alle dimensioni più critiche, come le preferenze dei pazienti), sta (i) nella volontà *a priori* di essere inclusivi nel processo di valutazione di un nuovo farmaco e di non ritenere che logiche di semplificazione (ad esempio valutazioni basate su costo-efficacia e *budget impact* integrate) siano appropriate; (ii) nella necessità di rendere esplicito il sistema di ponderazione dei criteri e (iii) nella sistematica interazione con gli *stakeholder*, ai fini della condivisione degli elementi più critici

La seconda *Task Force* ha invece affrontato il tema dei MEA (*Managed Entry Agreement*). Tali accordi si sono diffusi come strumenti di governo dell'accesso dei nuovi farmaci, in presenza di incertezze sul loro impatto clinico ed economico (Jommi, 2012). In particolare, la *Task Force* ISPOR si è focalizzata sugli accordi basati sulla valutazione di *outcome*, definiti nel documento *Performance Based Risk Sharing Agreements* (PBRSA) (Garrison *et al.*, 2013). Nello specifico si tratta di accordi di:

- ▶ *Coverage with Evidence Development* (CED), in cui la valutazione dell'*outcome* viene effettuata sulla popolazione nel suo complesso ed in base ad uno studio osservazionale concordato; tale valutazione comporta la rinegoziazione delle condizioni di accesso, anche con richieste di rimborso retrospettivo in caso di esiti disallineati rispetto a quelli previsti;
- ▶ *Performance-Linked Reimbursement* (PLR), che prevedono la valutazione di esito sul singolo paziente per tramite di schede (e registri) pazienti e, in caso di mancata risposta, un *payback* a carico delle imprese (o il rimborso pubblico solo in caso di risposta del paziente).

L'aspetto più interessante del documento, al di là del richiamo alle motivazioni che portano alla stipulazione di tali accordi, sono i suggerimenti affinché tali accordi siano disegnati ed attuati in modo appropriato.

In particolare, la *Task Force* ISPOR ha sottolineato l'importanza di:

- ▶ una sostanziale condivisione degli *endpoint* clinici utilizzati e della possibilità di monitorare in modo appropriato gli esiti;
- ▶ porre attenzione ai costi dei MEA, affinché siano proporzionati ai possibili benefici (riduzione dell'incertezza a carico del pagatore, necessità di mantenere il prezzo del farmaco ad un livello accettabile per l'impresa);
- ▶ definire in modo appropriato l'accordo (*CED versus* PLR), in relazione all'orizzonte temporale degli effetti da misurare: i CED sono più appropriati in caso di farmaci per patologie croniche, mentre i PLR sono più adatti in caso di valutazione di effetti del farmaco nel breve periodo (ad esempio, sopravvivenza libera da progressione di malattia in caso di patologie oncologiche). Viene comunque suggerito che gli accordi non abbiano una durata superiore ai tre anni;
- ▶ strutturare sistemi di *governance*: nel caso siano coinvolti numerosi *stakeholder* è necessario creare una struttura formale, in cui devono essere specificati ruoli, diritti e doveri di ogni partecipante, per assicurare la trasparenza e mitigare eventuali conflitti;
- ▶ definire *ex ante* i sistemi di finanziamento dello stesso, le responsabilità e i metodi per la raccolta dei dati, gli effetti della valutazione di esito (abbattimento prezzi, *payback* a carico dell'impresa, scontistiche, ecc.), eventuali «*exit strategies*», nel caso di difficoltà di implementazione dell'accordo;
- ▶ garantire massima trasparenza nei processi e nella fase di *reporting* dei risultati intermedi e finali: i dati dovrebbero essere considerati come un bene pubblico;
- ▶ prevedere, se possibile, una valutazione di impatto dei PBRSA.

10.3 Il posizionamento dei principali Paesi europei sul governo dell'assistenza farmaceutica: i sistemi di prezzo e rimborso e l'accesso regionale / locale

Il presente paragrafo analizza i sistemi di governo dell'assistenza farmaceutica nei principali Paesi europei, con riferimento in particolare ai processi e metodi di negoziazione delle condizioni di accesso (prezzo e rimborso) e gli eventuali ulteriori interventi a livello regionale e locale. In particolare, vengono illustrati i soggetti coinvolti ed il processo negoziale, le modalità con cui viene valutato il valore aggiunto dei nuovi farmaci (e delle nuove indicazioni), le conseguenze di tale valutazione nella negoziazione dei prezzi, l'utilizzo delle evidenze di impatto economico, la diffusione di MEA. Tale analisi consente di identificare il posizionamento dei diversi paesi rispetto al contesto internazionale sopra descritto e del sistema di governo italiano rispetto ai principali Paesi europei.

10.3.1 Francia

Il sistema sanitario francese è un sistema a copertura universale, basato sul meccanismo dell'assicurazione pubblica. La spesa pubblica per la sanità è una delle più alte in Europa, pari a 3.419 € pro capite nel 2015 (Armeni *et al.*, 2015) e la spesa *out of pocket* dei pazienti risulta essere una delle meno incidenti (Chevreul *et al.*, 2015; Armeni *et al.*, 2015).

Il processo di negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci prevede la separazione tra la decisione sulla rimborsabilità e sul prezzo, con una parziale inclusione dei domini tipici di un HTA.

Una volta che il farmaco ha ottenuto l'AIC, l'immissione effettiva sul mercato coperto dal sistema assicurativo pubblico segue un processo che si articola in due fasi principali (Figura 10.2).

La prima fase prevede una valutazione del farmaco da parte della Commissione di Trasparenza (CT) dell'HAS (*Haute Autorité de Santé*). Le valutazioni fatte dalla CT vengono utilizzate in seguito per le decisioni di prezzo e rimborso che vengono effettuate da due organi separati, il *Comité Économique des Produits de Santé* (CEPS), che si occupa della negoziazione del prezzo, e le Casse Mutue (*Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie*, UNCAM⁶), che decidono la percentuale di rimborsabilità (HAS, 2016b). La CT è composta da 28 membri tra cui medici specialistici, medici di medicina generale, farmacisti, epidemiologi e rappresentanti delle associazioni di pazienti (HAS, 2014).

I compiti principali di questa commissione sono:

- ▶ valutare il valore assoluto del rischio-beneficio del medicinale (*Service Médical Rendu*, SMR), il valore terapeutico aggiunto (*Amélioration du Service Médical Rendu*, ASMR), le indicazioni per l'utilizzo e la popolazione target del farmaco;
- ▶ fornire raccomandazioni alle casse mutue in merito alla rimborsabilità del farmaco;
- ▶ contribuire al miglioramento dell'utilizzo dei farmaci attraverso pubblicazione di reportistica sul tema (HAS, 2016b). I report di valutazione della CT sono denominati «*Avis*» e regolarmente pubblicati sul relativo sito.

La valutazione del SMR tiene conto di diverse dimensioni tipiche dell'HTA tra cui: la gravità della patologia, i dati di efficacia, le controindicazioni all'uso e sicurezza del farmaco, l'impatto per la salute pubblica e la tipologia di trattamento (preventivo o curativo). L'SMR è una raccomandazione che l'organo di valu-

⁶ L'UNCAM raggruppa i tre principali sistemi di assicurazione sanitaria: la *Régime Général d'Assurance Maladie* (CNAM-TS), la *Régime Agricole* (Mutualité Sociale Agricole ou MSA), la *Régime Social des Indépendants* (RSI).

tazione fornisce per considerare l'inclusione del farmaco nella lista positiva di prodotti rimborsabili, che non è però vincolante per la decisione effettiva di rimborsabilità, effettuata dalle casse mutue francesi.

La valutazione del beneficio incrementale (ASMR) viene effettuata rispetto al comparatore attivo (se esistente) utilizzato nello studio clinico o il farmaco più utilizzato nella pratica clinica. Tipicamente, la CT predilige evidenze su *endpoint* finali, ma accetta anche evidenze su *endpoint* intermedi (eventi evitati) e surrogate, se validati clinicamente (Jommi, 2015). L'ASMR viene valutato su una scala articolata in cinque livelli:

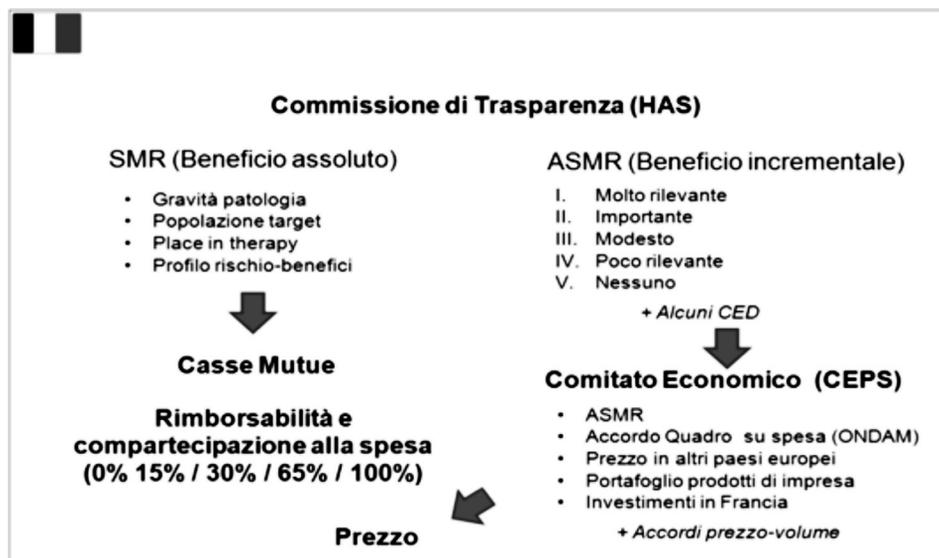
- I. innovazione sostanziale: prodotto innovativo con un beneficio terapeutico importante. Tale ASMR viene dato ai medicinali che dimostrano un miglioramento nella sopravvivenza in patologie gravi;
- II. innovazione importante: miglioramento importante in termini di efficacia e/o di riduzione degli effetti collaterali;
- III. innovazione moderata: moderati benefici terapeutici;
- IV. innovazione lieve;
- V. nessuna innovazione: nessuna innovazione rispetto alle terapie esistenti. In questo caso il prodotto può essere aggiunto alla lista positiva dei medicinali rimborsabili unicamente in caso presenti effettivi benefici in termini di costo (prezzo minore rispetto ai comparatori, o benefici indiretti in termini di risparmio).

Come sopra specificato, i valori di beneficio assoluto (SMR) e beneficio incrementale (ASMR) vengono regolarmente pubblicati sul sito di HAS su documenti di sintesi (cosiddetti «*Avis*»). Questo consente di valutare il posizionamento di HAS rispetto al grado di innovazione terapeutica riconosciuta ai farmaci (Jommi, 2015).

Da ottobre 2013 è stata creata una nuova commissione dell'HAS per la valutazione economica e della salute pubblica, (*Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique*; CEESP) (Chevreul et al, 2015), che ha l'obbligo di fornire evidenze di costo-efficacia per farmaci con livello di ASMR 1-3 e impatto rilevante sulla spesa farmaceutica, evidenze che possono essere utilizzate nelle fasi successive di negoziazione di P&R (successivamente specificato in 20 milioni di Euro di fatturato) (Jommi, 2015).

L'ASMR viene utilizzato come *input* nella negoziazione del prezzo. Il prezzo viene negoziato tra CEPS – organismo interministeriale sotto l'autorità congiunta del Ministero della Sanità, delle Politiche Sociali e dell'Economia, composto da rappresentanti dei Ministeri della Salute, dell'Economia e della Ricerca, e da rappresentanti delle casse mutue- e il produttore. La negoziazione avviene principalmente sulla base dell'ASMR, del prezzo dei comparatori, del prezzo in altri paesi UE, delle aspettative di vendita e della numerosità della popolazione *target* (Ispor,

Figura 10.2 Il sistema di negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci in Francia



AMSR = Amélioration de Service Médical Rendu, CED = Coverage with Evidence Development, CEPS = Comité Économique des Produits de Santé, HAS = Haute Autorité de Santé, ONDAM = Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie, SMR = Service Médical Rendu.

2016⁷). Nel caso il prodotto presenti un beneficio incrementale (livelli 1-3 ASMR), il CEPS applica normalmente un premio di prezzo; in questo caso, se il farmaco verrà utilizzato in regime ospedaliero, viene previsto l'inserimento in una lista specifica per il finanziamento retrospettivo *ad hoc* sulla base di un fondo nazionale, e il costo del farmaco non verrà conteggiato nell'ambito delle tariffe previste per prestazioni ospedaliere, che verranno quindi rimodulate (Jommi, 2015).

Nella negoziazione dei prezzi è molto frequente (anche se non sono noti i numeri esatti e l'entità) la stipulazione di accordi prezzo-volume. Tali accordi nascono dalla definizione a livello nazionale di un quadro di riferimento per la crescita della spesa farmaceutica (negoziato tra CEPS e l'associazione di riferimento delle imprese farmaceutiche – LEEM – *Les Entreprises du Médicament*) nell'ambito della spesa a carico delle casse mutue (*Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie* – ONDAM). Più rari sono gli accordi *outcome-based*, nella forma di CED applicati all'area delle patologie croniche su farmaci essenzialmente territoriali (ad esempio, risperidone per le psicosi, glitazoni per il diabete e omalizumab per l'asma).

Il Ministero della Salute prende infine la decisione definitiva riguardo l'inserimento del farmaco nella lista positiva dei medicinali rimborsati. Una volta in-

⁷<http://www.ispor.org/htaroadmaps/france.asp> (ultimo accesso, 4 luglio 2016).

serito nella lista, il farmaco può essere immesso sul mercato. Ogni 5 anni, in caso emergano nuove indicazioni da parte del produttore o nella letteratura scientifica, la CT rivaluta i valori di SMR e ASMR (Rémuzat *et al.*, 2013).

10.3.2 Germania

Il sistema sanitario tedesco è, tra i paesi considerati, quello che presenta la struttura istituzionale più antica e deve la sua genesi alla volontà di Otto von Bismarck, nel 1883. Esso è di tipo mutualistico, opera su base regionale adottando uno schema federalista ed è organizzato in casse mutue (*Krankenkassen*) obbligatorie per i cittadini con un reddito annuo lordo inferiore a 50.000 Euro. I pazienti con reddito superiore a tale valore possono opzionare l'uscita dal sistema delle casse mutue pubbliche e finanziarne solo la parte dedicata alle prestazioni urgenti (Busse e Blümel, 2014).

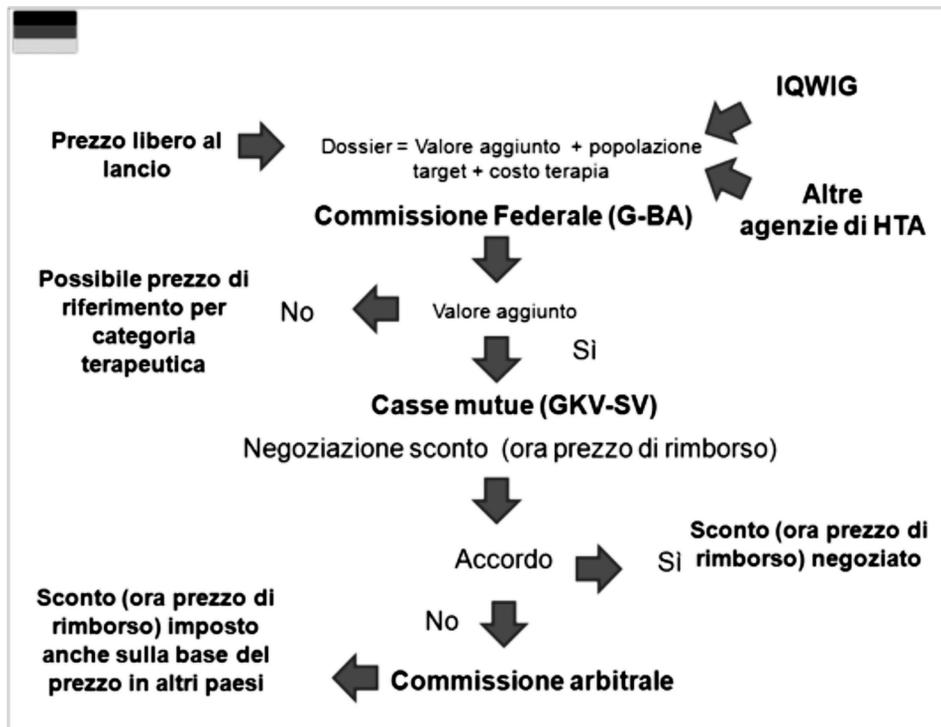
L'AMNOG (*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz*), legge di riforma del mercato dei farmaci) del 22 dicembre 2010 ha rappresentato uno spartiacque nella politica dei prezzi.

Prima del 2011 le imprese erano libere di fissare il prezzo dei farmaci e le casse mutue rimborsavano gran parte degli stessi. Dal 2011 in poi è stato introdotto l'obbligo (a eccezione dei farmaci orfani con fatturato inferiore ai 50 milioni di Euro) di fornire, una volta lanciato il prodotto sul mercato a prezzo libero, un dossier alla commissione G-BA (*der Gemeinsame Bundesausschuss* – Commissione Congiunta Federale), eventualmente coadiuvata, sotto il profilo tecnico (*pre-assessment*), dall'IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* – Istituto per la Qualità e l'Efficienza in Sanità) o da altre agenzie di *Technology Assessment*. Tale dossier prevede che venga (i) specificato il beneficio incrementale rispetto a un comparatore individuato da G-BA, con eventuale declinazione della valutazione per sottogruppi di pazienti, (ii) stimato il costo atteso della terapia e (iii) identificato il numero di pazienti eleggibili al trattamento previsto. La scelta del comparatore è quindi effettuata da G-BA, anche se le imprese hanno la possibilità di interloquire con la stessa commissione per analizzare in anticipo quale potrebbe essere il comparatore utilizzato (Figura 10.3).

Il valore aggiunto (qualora esista) viene di preferenza riferito a *endpoint* finali ed è la base per la successiva negoziazione di uno sconto di fornitura al sistema delle assicurazioni sociali. Esso viene graduato in tre livelli (Schlette e Hess, 2013):

- I. notevole, qualora sia provato un miglioramento terapeutico (ad esempio, regressione della patologia, importante aumento della sopravvivenza, durata assenza di sintomatologia collegata alla patologia o di importanti effetti collaterali) mai raggiunto dalle terapie esistenti;
- II. significativo, qualora, rispetto al comparatore, si osserva un moderato incremento della sopravvivenza, si percepisce un sollievo della condizione pato-

Figura 10.3 **Il sistema di negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci in Germania**



IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Istituto per la Qualità e l'Efficienza in Sanità); GKV-SV = GKV-Spitzenverband (Associazione nazionale casse mutue tedesche).

- logica, un sollievo della sintomatologia severa e assenza di importanti effetti collaterali;
- III. limitato, definito come un miglioramento moderato, ad esempio, dimostrato dalla riduzione di sintomatologia non severa e/o assenza di effetti collaterali.

Si aggiungono poi la categoria IV (valore aggiunto presente, ma non quantificabile), V (nessun valore aggiunto) e VI (beneficio inferiore al comparatore).

Se non viene rinvenuto valore aggiunto dal punto di vista terapeutico, il farmaco potrebbe essere assoggettato al prezzo di riferimento applicato alla relativa classe terapeutica.

Il valore terapeutico aggiunto rappresenta la base per la negoziazione degli sconti sul prezzo liberamente determinato dalle imprese al lancio del farmaco, anche se in negoziazione vengono considerati altri parametri, non essendoci una correlazione esatta tra sconto e valore aggiunto (Jommi e Dellamano, 2013). Qualora non si riesca a giungere a un accordo di prezzo entro il termine stabilito,

è previsto un processo arbitrale per determinare il prezzo. Tale processo arbitrale prevede che vengano considerati (i) il prezzo medio ponderato del farmaco oggetto di negoziazione in 15 Paesi europei ed (ii) eventualmente le evidenze di costo-efficacia richieste a IQWiG rappresentate sulla «frontiera di efficienza» (Jommi, 2015; IQWiG, 2015).

Le valutazioni della G-BA (così come gli eventuali documenti di supporto da parte di IQWiG) sono pubblicate sui relativi siti e questo consente, analogamente alla Francia, di avere un quadro complessivo sugli *assessment*. Secondo uno studio effettuato nel 2014, su 104 farmaci valutati, circa il 45% non presenta beneficio incrementale e il 13% dei farmaci sono stati ritirati dal commercio a carico delle Casse Mutue a causa di uno sconto eccessivo richiesto alle imprese (Fritze, 2015).

In Germania gli accordi negoziali non hanno alcun ruolo nella fase di contrattazione dei prezzi (a parte lo sconto stesso). Si sono invece stipulati nel passato accordi *financial-based* tra assicurazioni locali ed imprese (Jommi, 2015; Ferrario e Kanavos, 2013).

Il processo di negoziazione degli sconti si inquadra in un contesto che non prevede né tetti sulla spesa farmaceutica (come in Italia), né degli obiettivi di riferimento di crescita del mercato farmaceutico (come in Francia e UK).

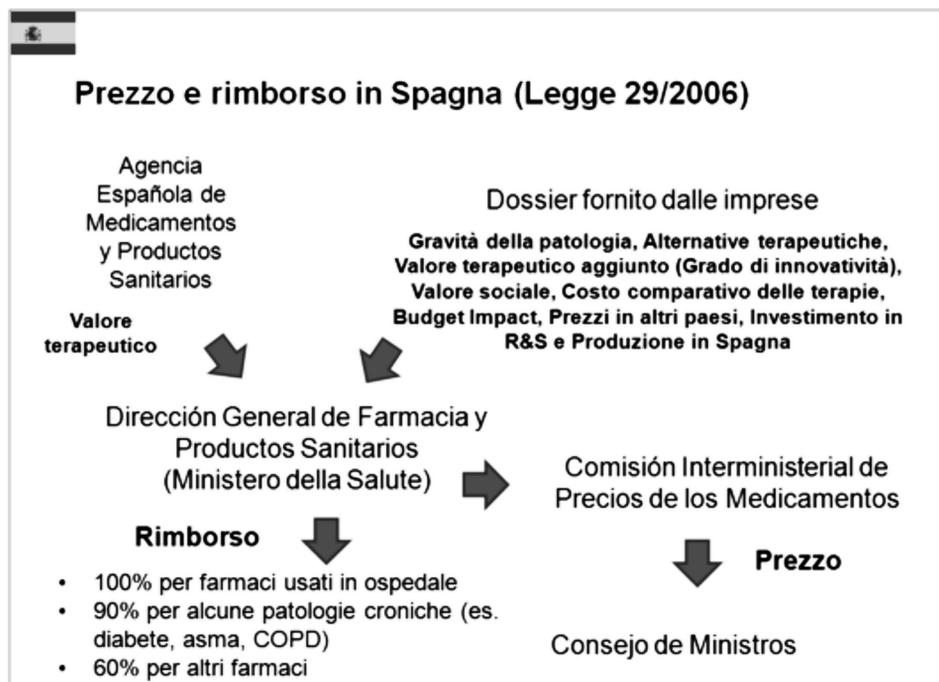
10.3.3 Spagna

Il sistema sanitario spagnolo ha assunto caratteristiche molto simili a quello italiano dal 1986. Da sistema mutualistico si è infatti trasformato in sistema a Servizio Sanitario Nazionale, con un forte decentramento a livello regionale (17 *Comunidades Autonomas*), completato nel 2002.

La negoziazione di prezzi e rimborso dei farmaci avviene, in assenza di tetti definiti ex ante sulla spesa farmaceutica, a livello centrale ed è in capo (i) alla Direzione Generale sui Farmaci ed i Prodotti Sanitari (*Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios*, DGFPS) del Ministero della Sanità, Servizi Sociali e Equità, supportata dall'Agenzia spagnola per i farmaci ed i prodotti sanitari (*Agenzia Espanola del Medicamento y Productos Sanitarios*, AEMPS) nella valutazione del valore terapeutico e definizione dell'indicazione coperta dal sistema sanitario; (ii) dalla Commissione interministeriale sui prezzi dei farmaci (*Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos*), formata da rappresentanti del Ministero della Sanità, delle Finanze, dell'Industria (Figura 10.4).

La DGFPS definisce le condizioni di rimborso ed il livello di copertura pubblica della spesa: 100% per farmaci usati in ospedale, 90% per alcune patologie croniche quali diabete ed asma, e 60% per gli altri farmaci, con esenzioni previste per la popolazione anziana.

Figura 10.4 Il sistema di negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci in Spagna



La negoziazione di P&R prevede l'invio alla DGFPS da parte delle imprese di un dossier molto simile a quello italiano (vedi § 10.4.1), con evidenze (Legge 29/2006) sulla gravità della patologia (ed il valore sociale del farmaco), la presenza di alternative terapeutiche, le eventuali necessità di specifici sottogruppi di pazienti (ad esempio pazienti contro-indicati alle terapie esistenti), il valore terapeutico aggiunto, la valutazione comparativa di costo delle terapie, i prezzi in altri Paesi, l'investimento in R&S e produzione sul territorio spagnolo. Viene richiesta anche una analisi di impatto sul *budget* per il SSN spagnolo (Vallejo *et al.*, 2010).

La Commissione interministeriale sui prezzi dei farmaci si avvale dei report sul valore terapeutico fornito dall'AEMPS e del supporto tecnico della DGFPS (che fornisce alla Commissione una prima proposta di prezzo), in sede sia di negoziazione dei prezzi al lancio sia di revisione dei prezzi.

La negoziazione del prezzo comporta spesso dei MEA su base finanziaria (sconti nascosti ed accordi prezzo/volume), che non sono noti. La negoziazione di tali MEA viene effettuata in un contesto caratterizzato da politiche orientate al contenimento della spesa, anche se, come sopra specificato, non sono previsti tetti specifici sulla spesa farmaceutica pubblica.

Il livello di trasparenza del sistema negoziale è molto basso. Non vengono definite linee-guida *ex-ante* alla compilazione del dossier prezzo-rimborso e non

sono pubblicati documenti di *appraisal*. L'unico documento pubblicato sul sito dell'AEMPS⁸ (*Informe de posicionamiento terapeutico – IPT*) specifica, sulla base delle evidenze analizzate, l'indicazione per la quale viene coperto il farmaco a livello nazionale.

Le regioni hanno una sostanziale responsabilità sulla spesa ed agiscono in prevalenza sulle azioni di governo del comportamento prescrittivo. Le regioni non hanno la facoltà né di escludere o restringere la rimborsabilità decisa a livello nazionale (attraverso prontuari regionali), né di rinegoziare i prezzi, se non nell'ambito dei processi di acquisto a livello di ospedali / *network* ospedalieri). Alcune regioni (Catalogna) ed ospedali hanno però adottato MEA *outcome-based*. La Regione della Catalogna ha anche pubblicato linee-guida su tali accordi (Mora-Ripoll *et al.*, 2014).

10.3.4 Regno Unito

Il Sistema Sanitario del Regno Unito è stato creato nel 1948 come primo sistema a Servizio Sanitario Nazionale (NHS – *National Health Service*), a disposizione di tutti i residenti gratuitamente (o con bassi livelli di compartecipazione alla spesa) e finanziato dalla raccolta fiscale (Cylus *et al.*, 2015).

Il processo di P&R dei farmaci in UK è in parte gestito a livello centrale, in parte delegato alle amministrazioni delle nazioni costitutive (Inghilterra, Galles, Scozia, Nord Irlanda).

Il prezzo dei farmaci è tecnicamente libero, ma indirettamente regolamentato attraverso il *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS). Il PPRS è un accordo non contrattuale tra il Ministero della Salute (*Department of Health*, DoH) e l'associazione di categoria delle imprese farmaceutiche (*Association of the British Pharmaceutical Industry*, ABPI) che ha lo scopo di assicurare contemporaneamente prezzi accessibili per il sistema pubblico e profitti congrui per le imprese. Fino al 2013 il PPRS consisteva in un tetto sul rendimento del capitale investito in UK seguito da un *payback* o una riduzione del prezzo nel caso in cui il ritorno sul capitale superasse i limiti stabiliti. Dal 2014 è entrato in vigore un nuovo accordo che prevede un tetto complessivo a livello di settore sulla crescita annuale delle vendite. Ogni impresa è chiamata a ripianare per cassa gli scostamenti che il NHS rileva su base trimestrale e che imputa ai singoli produttori sulla base di un calcolo per prodotto.

I farmaci approvati sono formalmente rimborsati dal NHS. Per alcuni farmaci però è prevista una raccomandazione da parte degli organismi di HTA. In caso di raccomandazione positiva i farmaci devono essere rimborsati; in caso di raccomandazione negativa, il rimborso è condizionato all'esistenza di fondi dispo-

⁸ <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm> (ultimo accesso 27 Luglio 2016)

nibili a livello locale a meno che il DoH non ne preveda il rimborso. Gli organismi di HTA sono il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per l'Inghilterra, il Galles⁹ e l'Irlanda del Nord, e lo *Scottish Medicine Consortium* (SMC) per la Scozia (Figura 10.5).

Il più importante di questi organismi è il NICE. Istituito nel 1999 come Autorità Sanitaria Speciale, e classificato nel 2013 come organismo indipendente non ministeriale, il NICE conduce processi di valutazione su farmaci ed altre tecnologie mediche, prevalentemente basate sull'analisi di costo-efficacia, a cui si aggiunge una fase interpretativa in cui vengono interpellati i principali portatori d'interesse (medici, pazienti, altre imprese).

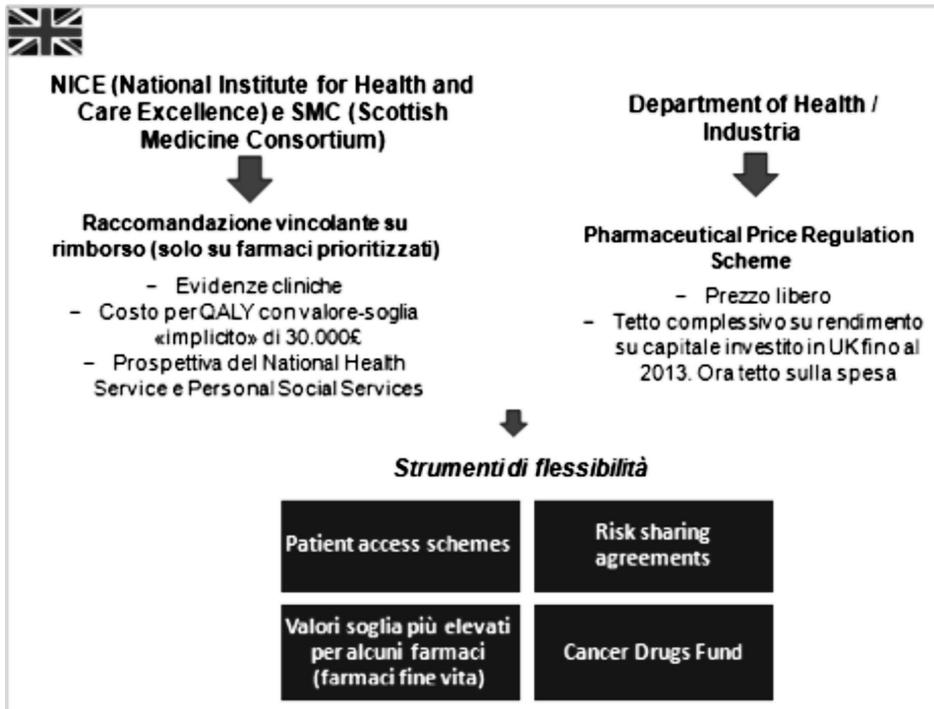
Il NICE conduce due tipi distinti di raccomandazioni su tecnologie: raccomandazioni singole (STA – *Single Technology Appraisal*) o multiple (MTA – *Multiple Technology Appraisal*). Nel primo caso, viene valutata la costo-efficacia di un singolo farmaco e viene espressa una raccomandazione limitata a quel prodotto. Nella raccomandazione multipla, invece, più farmaci per la stessa indicazione sono posti a confronto e viene formulata una linea d'indirizzo per la scelta tra questi nell'ambito anche di eventuali sequenze terapeutiche.

Il processo che conduce a queste raccomandazioni è complesso e inclusivo. L'avvio del processo di valutazione è subordinato all'*Advisory Committee on Topic Selection* (ACTS), che stila una lista di aree prioritarie su cui concentrare le valutazioni. Il NICE, quindi, invita in qualità di «organizzazioni consultate» (*consultees*) il produttore (o produttori) della tecnologia valutata e le associazioni di pazienti o di professionisti (es. società scientifiche) interessate all'area patologica di pertinenza. In qualità di «organizzazioni commentatrici» (*commentators*) sono invitate a partecipare al processo di valutazione anche le imprese titolari di AIC sui farmaci usati come comparatori. Queste ultime non presentano documenti ma esprimono pareri su quelli presentati dai *consultees* e sui successivi documenti di valutazione e raccomandazione. Una volta ricevuta la documentazione dai *consultees*, il NICE invia i documenti ricevuti dal produttore all'*Evidence Review Group* (ERG), una rete di organizzazioni accademiche indipendenti (Jommi, 2015). L'ERG ha il compito di rivedere criticamente le conclusioni degli studi presentati ed eventualmente richiedere integrazioni o una revisione dei modelli utilizzati (Versoza, 2015). Al termine di questa fase interattiva, l'ERG produce un report di valutazione per il NICE. Questo report fornirà la base di evidenze ai fini della raccomandazione. Ad integrazione, il NICE tiene conto anche degli altri documenti presentati dai *consultees* e del parere di esperti, richiesti nei casi più complessi.

Il NICE fa riferimento, sebbene non esplicitamente, ad un *range* di valori

⁹ Laddove non sia presente una raccomandazione del NICE, in Galles è attivo il *All Wales Medicine Strategy Group* (AWMSG).

Figura 10.5 Il sistema di negoziazione del prezzo dei farmaci in UK



dell'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) considerati accettabili pari a 20-30 mila £ per *Quality-Adjusted-Life-Year* (QALY).

L'uso implicito di valori-soglia e la mancata integrazione di evidenze di costo-efficacia con valutazioni di *budget impact* hanno introdotto (i) un *bias* di selezione a favore di farmaci su target ampi di popolazione (caratterizzati da prezzi più bassi) o con comparatori attivi esistenti (con un conseguente costo incrementale meno rilevante), (ii) elementi di rigidità nella valutazione di tecnologie molto diverse fra loro (ad esempio, farmaci oncologici a indicazione adiuvante o metastatica). Per tale motivo, nel corso del tempo, sono stati introdotti alcuni strumenti di flessibilità, per evitare che il rispetto di un valore-soglia fisso (per quanto convenzionale e non esplicito) creasse problemi di equità di accesso. Si tratta, nello specifico di (i) *Patient Access Schemes* (PAS), normalmente rappresentati da sconti nascosti o accordi che fissano un tetto ai dosaggi rimborsati. Nel caso di sconti non palesi il NICE incorpora l'effetto del PAS nel calcolo finale dell'ICER, al fine di rendere pubblico tale valore, (ii) la disponibilità ad accettare valori dell'ICER superiori alla soglia convenzionale per i trattamenti di fine vita (purché vi sia una dimostrazione di incremento di sopravvivenza di almeno tre mesi rispetto al comparatore e un target limitato di pazienti); poiché i farma-

ci indicati per pazienti con una bassa aspettativa di vita non presentano in genere ICER favorevoli, il NICE accorda una disponibilità a pagare di più; (iii) accordi di CED; (iv) *Cancer Drugs Fund*, fondo (temporaneo triennale) introdotto al fine di coprire parzialmente la spesa per i farmaci oncologici in attesa di raccomandazione o non raccomandati (Jommi, 2015).

Non è stato invece raggiunto un accordo per il superamento più strutturato delle rigidità del sistema attuale, superamento basato su una logica di *Value-Based Pricing* (VBP) o MCDA. L'esclusione è stata motivata dalla difficoltà di applicare sistemi di pesatura ai criteri potenzialmente previsti per valutare un nuovo farmaco (inclusa la sua costo-efficacia), demandando al NICE l'integrazione di logiche *value-based* nel corso del processo di HTA (Baker & McKenzie, 2011).

10.4 Il governo dell'assistenza farmaceutica in Italia

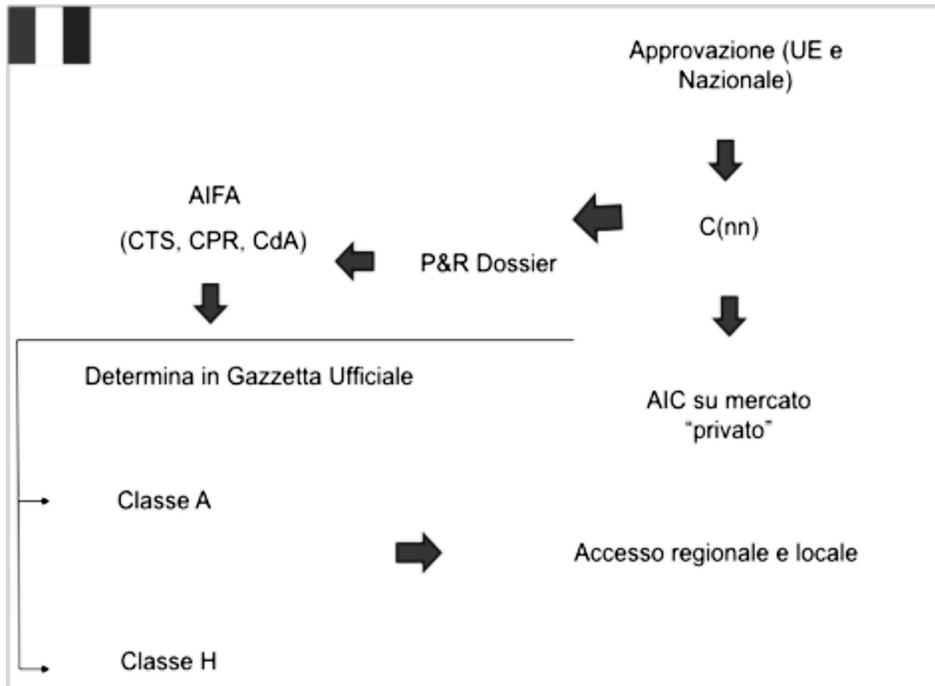
10.4.1 Lo stato attuale della politica del farmaco

L'accesso dei nuovi farmaci in Italia è gestito a livello centrale da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e, nello specifico dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS, per la parte di valutazione tecnica) e dal Comitato Prezzi / Rimborso (CPR, per la parte di negoziazione dei prezzi), supportati dall'Ufficio Prezzi e Rimborso (Figura 10.6).

La negoziazione di prezzo e rimborso avviene sulla base di un dossier fornito dalle imprese, la cui struttura, definita con Delibera CIPE 3/2001, è al momento della redazione del presente contributo in revisione, ed in cui sono inseriti alcuni domini tipici dell'HTA, dalla rilevanza della patologia (dati epidemiologici e livello di gravità/severità della patologia stessa), al posizionamento terapeutico, al valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili sul mercato (basato sugli studi clinici relativi al farmaco stesso) sotto il profilo dei benefici (incrementali) e/o dei (minori) effetti collaterali. Con riferimento all'impatto economico, alle imprese è richiesto di stimare l'effetto del nuovo farmaco sulla spesa farmaceutica ed un dossier di costo-efficacia nel caso di farmaci fortemente innovativi rispetto a quelli esistenti o per malattie orfane.

La negoziazione di P&R si conclude spesso con accordi di MEA, di tipo *outcome-based* e *financial-based*. Gran parte dei farmaci soggetti a registro AIFA (108 prodotti nel 2015) sono soggetti a MEA di cui il 60% *outcome-based* ed il 40% *financial-based* (sconti sui primi cicli di terapia; *capping* sui costi per paziente) (OsMed, 2016), cui si aggiungono 98 specialità medicinali soggette a tetti di spesa e 2 ad accordi prezzo-volume. Per diversi farmaci le imprese hanno poi negoziato sconti non pubblici su tutte le forniture al SSN. Tali accordi trovano un rationale nella necessità di rendere il farmaco accessibile ad un prezzo di listino accettabile per le imprese (Jommi, 2012), rendendo di fatto la penetrazione dei

Figura 10.6 L'accesso al mercato dei farmaci in Italia



AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco; CTS = Commissione Tecnico-Scientifica; CPR = Comitato Prezzi e Rimborso; CdA = Consiglio di Amministrazione

farmaci soggetti ad accordi più rapida rispetto agli altri (vedi, per gli oncologici, Russo *et al.*, 2010).

A differenza di altri paesi, la gestione a livello centrale dell'assistenza farmaceutica è quindi in capo ad unico soggetto regolatore (AIFA), che negozia tutte le condizioni di accesso al mercato dei farmaci: dal regime di fornitura (ospedaliera / territoriale; limiti alla prescrizione medica) alle modalità distributive, dal prezzo e rimborso (simultaneamente negoziati, con il risultato che, in caso di mancato accordo, il farmaco viene incluso in Fascia C, ovvero nella lista dei farmaci non rimborsabili) agli accordi MEA ed alla definizione di condizioni limitative di rimborso (note alla prescrizione, limitazione dei centri autorizzati alla prescrizione). Negli altri principali paesi europei (ed in generale in tutta Europa, con la sola eccezione del Portogallo) la valutazione tecnica dei nuovi farmaci (e spesso la rimborsabilità) ed il prezzo sono invece gestiti da soggetti diversi (Jommi e Minghetti, 2014).

Il livello di trasparenza del sistema di valutazione dei nuovi prodotti lanciati sul mercato è piuttosto basso, se confrontato con Francia, Germania e UK. Non esistono, al momento della redazione del presente contributo, linee-guida sulla compilazione del *dossier* (ad esempio, raccomandazioni sulla scelta del/dei

comparatore/i, sull'utilizzo di confronti indiretti) e viene pubblicata solo la Determina AIFA di P&R, ovvero l'esito finale della negoziazione (salvo accordi confidenziali tra le parti, quali sconti nascosti rispetto al prezzo ufficiale). Non vengono quindi pubblicati documenti di *appraisal*, che esplicitano il razionale (ovvero una sintesi interpretativa delle evidenze) che ha prodotto una determinata raccomandazione. È vero che le competenze di HAS, G-BA, NICE/SMC e AEMPS/DGFPS sono diverse da quelle di AIFA e discendono dal *framework* tipico dell'HTA che prevede una separazione tra valutazione tecnica (*assessment*) e raccomandazione (*appraisal*), mentre in AIFA la separazione – parziale – tra i due momenti è riconoscibile solo nella presenza delle due commissioni di riferimento, ma di fatto il processo decisionale (valutazione tecnica, rimborso e prezzo) sono riconducibili alla stessa organizzazione. Ed è vero anche che in altri paesi il processo con cui le evidenze si traducono in decisioni di prezzo non sono trasparenti. Ma in Italia manca comunque un documento pubblico che esprima, anche in modo sintetico, il razionale delle scelte negoziali.

Alla concentrazione del potere decisionale su AIFA nell'accesso nazionale, si affianca un ruolo molto rilevante assunto dalle Regioni nel governo locale dell'assistenza farmaceutica, esercitato attraverso i proutuari regionali (presenti in tutte le regioni con l'eccezione di Lombardia, Veneto e Friuli Venezia Giulia), la gestione delle condizioni limitative di accesso definite a livello nazionale (ad esempio, la scelta dei centri autorizzati alla prescrizione per i farmaci per i quali è prevista tale limitazione), la definizione di modelli differenziati di acquisto dei farmaci, l'effettiva implementazione di modalità di distribuzione dei farmaci alternative a quella convenzionale e le azioni di governo del comportamento prescrittivo (Jommi *et al.*, 2012a). Le azioni di governo regionale sono destinate a persistere, vista la responsabilità delle regioni sulla spesa, per quanto: (i) vi siano stati diversi tentativi di ridurre l'autonomia delle Regioni nel governo dell'assistenza farmaceutica, quali la previsione di accesso immediato ai mercati regionali dei farmaci innovativi e la richiesta preventiva di autorizzazione all'AIFA per l'applicazione di gare selettive per classi terapeutiche (cosiddette gare in equivalenza terapeutica); (ii) la Riforma della Costituzione, oggetto di Referendum confermativo a dicembre 2016, preveda l'abolizione del principio di legislazione concorrente stato-regioni in materia di sanità.

A completamento di quanto sopra specificato si sottolinea come, a seguito dell'approvazione della Legge 189/2012, l'AIC dei nuovi farmaci avviene prima della negoziazione dei prezzi: il nuovo farmaco viene inserito (a meno di parere contrario da parte dell'impresa titolare dell'AIC) nella Classe C (nn) (farmaco il cui prezzo non è ancora negoziato). Il farmaco in C (nn) può essere commercializzato, ma la relativa spesa è a carico dei pazienti, a meno di accordi tra regioni ed imprese.

La Tabella 10.1 illustra in un quadro sinottico le caratteristiche dei sistemi di P&R nei principali Paesi europei.

Tabella 10.1 Quadro sinottico sui sistemi di P&R nei principali Paesi europei

	Italia	Francia	Germania	UK	Spagna
Tetto su spesa farmaceutica	Due tetti: territoriale / ospedaliera % su Finanziamento SSN Definiti dal Governo	Target di riferimento Tasso di crescita atteso del mercato Negoziato tra LEEM e CEPS	No	Target di riferimento Tasso di crescita atteso del mercato Negoziato tra Doh e ABPI (PPRS)	No
Sistema di P&R	Prezzo amministrato fino al 1994 Prezzo sorvegliato fino al 1997 Dal 1997 negoziazione di rimborso e prezzi di listino simultanea Delibera 3/2001 del CIPE: dossier di prezzi e rimborso Dossier in revisione	Prezzo amministrato fino al 1994 Negoziato tra LEEM e CEPS Dal 2004, creazione della HAS e valutazione del beneficio (incrementale) in sede HAS	Prezzo libero e rimborso esteso (solo lista negativa) fino al 2011 Dal 2011 negoziazione di sconti sulla base (anche) del beneficio incrementale (AMNOG)	Prezzo libero, salvo regolazione indiretta attraverso il PPRS. Dal 1999 (2011) creazione in Inghilterra (Scozia) del NICE (SMC) (raccomandazioni basate sulla costo-efficacia)	Prezzo amministrato fino al 1994 Dal 1994 negoziazione di rimborso e prezzi di listino in due step Legge 29/2006: ridefinizione dei criteri di negoziazione
Valutazione valore terapeutico aggiunto	Fino al 2014: Ranking (4 livelli) Dal 2015: Sistema dicotomico (si/no)	Ranking (5 Livelli)	Ranking (6 Livelli)	Aumento QALYs	Ranking (4 livelli)
Endpoint	Tutti	Tutti	Finali	QALYs	Tutti
Comparatore/i	Proposti dalle imprese / Decisi da AIFA	Proposti dalle imprese / Decisi da Commissione di Trasparenza (HAS)	Decisi da G-BA, dopo scambio informativo con le imprese	Decisi da NICE con consultazione pubblica (fase di «scoping»)	Proposti da imprese / Decisi da DGFPs
Documento di appraisal	No	SI (HAS, Avis)	SI (G-BA, Beschluss)	SI (NICE, STA / MTA, SMC, Advice)	SI (AEMPS, Informe) (solo «place in therapy» raccomandato)
Effetti del valore terapeutico aggiunto	No regole specifiche su <i>Premium Price</i> Per farmaci innovativi regionali - Accesso immediato ai mercati - No 5% + 5% - Esclusione da <i>payback</i> - Accesso a fondo per innovazione (per alcuni)	ASMR I-III - <i>Premium Price</i> - Prezzo non inferiore a quello più basso tra i principali Paesi UE - Fondo <i>ad hoc</i> per i farmaci ospedalieri	Valore aggiunto (Livello I-IV) - Sconto dipende anche dal grado di valore aggiunto No valore aggiunto (Livello V-VI) - Possibile inserimento in sistema di prezzi di riferimento (per classe terapeutica)	Non esiste un ranking (Δ QALY determina Costo per QALY)	<i>Premium Price</i> del 10-20 % se il farmaco ha un valore aggiunto
Ruolo costo-efficacia	Delibera CIPE 3/2001: Sugerito per farmaci altamente innovativi e per «malattie orfane»	Ruolo <i>soft</i>	Ruolo <i>soft</i> (se non si raggiunge accordo su sconto; uso frontiera di efficienza)	SI (con valori soglia impliciti per NICE)	Ruolo <i>soft</i>
Budget Impact Analysis	SI (solo farmaci)	SI (con focus su effetto su farmaceutica)	SI (con focus su effetto su farmaceutica)	<i>Toolkit</i> per ospedali (NICE) SI (SMC)	SI
MEA	SI (esclusi CED)	SI (Accordi prezzo/volume; alcuni CED)	No (a parte sconto nascosto collegato a sistema AMNOG)	SI (tutti: più frequenti sconti)	SI (a livello centrale solo <i>financial-based</i> , alcuni <i>outcome-based</i> a livello regionale)

10.4.2 Le criticità del modello attuale e possibili traiettorie sulla governance dell'assistenza farmaceutica in Italia

Il posizionamento dei *network* internazionali e le esperienze relative ai principali Paesi UE consentono di esprimere alcune valutazioni critiche sul sistema di *governance* dell'assistenza farmaceutica in Italia e di formulare alcune proposte di cambiamento.

Il primo elemento critico è rappresentato dalla presenza di tetti sulla spesa farmaceutica. L'Italia è l'unico tra i principali Paesi europei ad avere dei tetti di spesa vincolati alle risorse complessive per il sistema sanitario pubblico e a non prevedere una negoziazione dei tetti con la parte industriale. Laddove esistono dei «tetti» sul mercato farmaceutico (Francia e UK ai sensi del nuovo PPRS) questi vengono negoziati con le associazioni industriali di riferimento e definiti come *target* attesi di crescita del mercato. Tali tetti rappresentano certamente un potente strumento di contenimento della spesa per farmaci, soprattutto se associati a formule assicurative per il pagatore in caso di sfioramento degli stessi (abbattimento di prezzi e/o *payback* a carico dell'industria). Tuttavia, la logica implicita di *silos budget* non riconosce che tra i diversi fattori produttivi esistono delle interazioni: l'utilizzo di farmaci può consentire il risparmio in altri settori di spesa (eventi evitati grazie all'efficacia degli stessi) o può generare ulteriori spese in altri settori (prodotte ad esempio dai costi di trattamento degli effetti collaterali dei farmaci o dall'esigenza, tramite complesse e costose procedure diagnostiche, di individuare i pazienti eleggibili al trattamento). A questo si aggiungono le criticità collegate ai *payback*, che ne hanno di fatto bloccato l'applicazione (salvo quanto previsto dal recente DL 113/2016). In termini prospettici sarebbe opportuno abbandonare i tetti di spesa e trasformarli in *target* di crescita della spesa farmaceutica a tre / cinque anni rinegoziati annualmente tra le principali rappresentanze dell'industria (Assobiotec, Assogenerici, Farmindustria) ed il Ministero della Salute / Economia sulla base di una valutazione tecnica da parte di AIFA dell'effetto atteso delle *pipeline* di prodotti, della scadenza dei brevetti e della modifica del mix di trattamento nelle terapie già disponibili sul mercato. Come soluzione intermedia, si può proporre una semplificazione dei tetti, attraverso la loro unificazione in un tetto unico o, per lo meno, una loro articolazione più coerente con la robustezza dei flussi informativi collegati, per evitare nuovi problemi di applicazione del *payback* (ad esempio, spesa convenzionata *versus* spesa per farmaci acquistati da aziende sanitarie, come recentemente suggerito dalle regioni)¹⁰. Il passaggio dalla logica dei tetti (come quota dei fondi per la sanità pubblica) a quella dei *target*, richiede lo sviluppo in AIFA di attività di *Horizon Scanning* integrata con quella di *Early Advice* su aspetti di HTA nei confronti delle imprese (Ciani e Jommi, 2014), prevedendo un confron-

¹⁰ <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7874153.pdf> (ultimo accesso 30 giugno 2016).

to con iniziative in corso, quale ad esempio l'*Italian Horizon Scanning Project* (Joppi *et al.*, 2009).

Un secondo aspetto riguarda l'applicazione di logiche e processi di HTA nella valutazione dei nuovi farmaci. La valutazione ai fini della negoziazione delle condizioni di accesso al farmaco (rimborso, prezzi, MEA) presenta una delle caratteristiche tipiche dell'HTA, ovvero l'approccio multi-dimensionale nella valutazione. Mancano tuttavia, allo stato attuale del processo negoziale, tasselli importanti dell'HTA, ovvero: (i) l'introduzione di valutazioni di costo-efficacia (con un *range* di valore soglia per l'ICER), per farmaci prioritizzati in fase di *Horizon Scanning* e per i quali tali valutazioni abbiano ragione di essere applicate (ad esempio, presenza di un beneficio incrementale che giustifichi una valutazione della ragionevolezza delle richieste di prezzo; esclusione di farmaci per target di popolazione molto ristretti – es. farmaci ultra-orfani); (ii) l'applicazione di *budget impact analysis* nella prospettiva del sistema sanitario, con una chiara identificazione dell'entità e del profilo temporale degli eventi evitabili e della loro traduzione in spesa / costi evitabili; (iii) sistemi trasparenti di composizione dei diversi criteri di valutazione, quali la rilevanza della patologia, l'ampiezza del *target*, le alternative terapeutiche esistenti, il valore aggiunto sotto il profilo terapeutico, gli eventuali altri benefici per i pazienti, la costo-efficacia se rilevante, la *budget impact*, l'impatto organizzativo, se rilevante; in questa prospettiva potrebbero essere eventualmente adottati sistemi di ponderazione dei diversi criteri di valutazione in una logica MCDA; (iv) una chiara separazione tra momento dell'*assessment* tecnico (in capo all'Ufficio Prezzi e Rimborso ed alla CTS) e *appraisal* (in capo di fatto al CPR); (v) un maggiore coinvolgimento dei principali portatori di interesse, che porti ad una valutazione condivisa.

Un altro punto critico è rappresentato dal basso livello di trasparenza. L'Italia ha adottato, analogamente alla maggior parte degli altri Paesi europei, un modello a legame indiretto tra valore del farmaco e suo prezzo, rispetto invece ad una logica basata su un singolo parametro diretto rappresentato dall'ICER. A differenza però della Germania, non ha definito linee-guida per la sottomissione del dossier e, a differenza di Germania e Francia, ha abbandonato un sistema di *ranking* dell'innovazione, che presentava un documento metodologico di supporto (AIFA, 2007), a favore di una logica dicotomica (innovazione o non innovazione), senza peraltro esplicitare ad oggi i criteri di identificazione dei farmaci innovativi. Inoltre non viene pubblicato alcun documento di *appraisal* in cui si discute il razionale delle scelte. È quindi importante che AIFA definisca linee-guida per il completamento del dossier e produca dei documenti veri e propri di HTA con un confronto che coinvolga in modo aperto gli *stakeholder*. Ciò avvicinerebbe in modo sostanziale il governo dell'assistenza farmaceutica ad un approccio più trasparente nell'applicazione di logiche multi-dimensionali. Come sopra è stato specificato, un possibile ostacolo a tale trasparenza è la competenza di AIFA sui prezzi e si sottolinea come anche negli altri paesi il processo di

negoziazione dei prezzi non sia trasparente. Ma ciò che in questa sede si stigmatizza è che non esiste un sistema di rendicontazione trasparente sugli esiti della valutazione dei nuovi farmaci. Una maggiore trasparenza a livello nazionale potrebbe, peraltro, ridurre il processo di rivalutazione regionale dei farmaci ai fini, ad esempio, dell'inserimento nei prontuari.

L'Italia ha adottato, più di altri paesi, MEA sui farmaci. Questo ha consentito l'accesso a farmaci ad alto prezzo di listino, ma ci sono alcuni punti di attenzione, direttamente o indirettamente suggeriti dalla *Task Force* ISPOR, che dovrebbero essere considerati: (i) la definizione di criteri di massima di applicabilità dei MEA e di preferenza per accordi *outcome-based* rispetto a quelli *financial-based*; (ii) l'introduzione di accordi di CED laddove non siano possibili valutazioni di esito sulla base di un *endpoint* specifico, tipiche degli accordi del tipo PLR (terapie croniche con esito di lungo periodo); (iii) la trasparenza piena a livello inter-istituzionale (ad esempio, nei rapporti con le regioni) degli accordi, con rispetto delle clausole di riservatezza (ed eventuali sanzioni in caso di mancato rispetto): tale trasparenza è presente per quasi tutti i MEA in essere, ma è mancata per alcuni recenti accordi; (iv) una gestione selettiva e proattiva degli accordi e la completezza contrattuale, per evitare un'elevata complessità gestionale (es. preferenza per accordi «semplici» se quelli più complessi – *outcome-based* – non sono praticabili; eliminazione degli accordi *outcome-based* dopo due/tre anni di presenza del farmaco sul mercato con eventuale rinegoziazione delle condizioni di accesso se le evidenze di *real-life* sono sufficientemente robuste e complete per farlo); (v) pubblicazione dei principali esiti degli accordi (effetti finanziari aggregati; indicatori di esito); (vi) considerazione degli effetti organizzativi / di implementazione di tali accordi; (vii) graduale revisione del mix degli accordi finanziari da tetti di prodotto ad accordi prezzo-volume (che dovrebbero consentire di gestire meglio gli impatti finanziari delle estensioni di indicazione).

Con riferimento al processo di valutazione, sarebbe opportuno separare il momento di *assessment* da quello di *appraisal*: non viene suggerito alcun cambiamento rispetto all'attuale assetto, per quanto piuttosto anomalo nel contesto internazionale (*assessment* ed *appraisal* in capo ad AIFA, nell'ambito di due commissioni distinte), ma ci deve essere per il CPR (i) la possibilità di entrare nel merito delle evidenze di costo-efficacia e *budget impact* attraverso anche un'interazione con i soggetti accreditati e scelti per una contro-valutazione del dossier delle imprese, (ii) la possibilità di agire in condizioni di completezza informativa con il pieno supporto della tecnostruttura di AIFA e di tutta la documentazione prodotta in fase di valutazione tecnica.

Sarebbe inoltre opportuno che AIFA attivasse un *network* di centri di riferimento cui affidare, secondo logiche di priorità formalmente definite (ad esempio, complessità ed incertezza degli *outcome* clinici; impatto rilevante sulla spesa) una valutazione dei *dossier* forniti dalle imprese sulla base di un processo trasparente (definizione di una rete accreditata, assegnazione basata su un'equa

distribuzione, facendo riferimento alla fattibilità ed all'assenza di conflitto di interessi specifici sulla valutazione del farmaco).

Un ultimo aspetto riguarda il rapporto AIFA / Regioni. A regime (se cioè le condizioni di trasparenza nell'accesso verranno rispettate) AIFA dovrebbe avere competenza esclusiva su classificazione a fini di prescrivibilità (regime di fornitura) e rimborso, prezzo massimo di cessione, accordi di rimborso condizionato. Le regioni dovrebbero avere competenza (i) esclusiva su identificazione, se richiesto, di centri autorizzati alla prescrizione e modalità distributive per i farmaci in PHT (prontuario della distribuzione diretta), (ii) integrativa su azioni di governo della prescrizione (azioni finalizzate all'appropriatezza prescrittiva, azioni tese al rispetto delle Note AIFA, identificazione di target prescrittivi, sistemi di incentivo ai prescrittori). Le aziende sanitarie dovrebbero avere competenza su eventuali prontuari selettivi (collegati all'erogazione di un sotto-gruppo di prestazioni sanitarie) e, in sinergia con le regioni, sulle azioni di governo del comportamento prescrittivo.

10.5 Conclusioni

Il sistema di governo dell'assistenza farmaceutica in Italia presenta indubbi aspetti positivi.

In primo luogo l'uso di molteplici criteri valutativi ha reso il sistema meno rigido rispetto a quello basato su criteri unici (l'ICER in UK).

L'estesa applicazione di MEA, unitamente alla presenza di registri che, oltre a svolgere una funzione di monitoraggio della prescrizione, consentono, laddove esiste un accordo *outcome-based*, di verificare l'applicazione di tale accordo, spesso distinto per indicazione terapeutica, ha consentito alle filiali italiane di imprese multinazionali di mantenere il prezzo di listino all'interno dei *range* di accettabilità nella prospettiva delle case-madri, e al SSN di smussare gli effetti sulla spesa dei nuovi farmaci, nonché di applicare in modo specifico i principi del *value-based pricing*: il SSN paga i farmaci sulla base del valore che può essere sensibilmente diverso tra indicazioni terapeutiche.

Le azioni di governo del comportamento prescrittivo a livello centrale, ma soprattutto regionale e locale, hanno contribuito ad una maggiore sensibilità sull'appropriatezza prescrittiva, anche se tali azioni richiedono un importante investimento amministrativo e culturale che non tutte le regioni (e le aziende sanitarie) hanno la possibilità di effettuare.

Esistono però, come sopra specificato, degli elementi di criticità / punti di attenzione che non dovrebbero essere elusi.

L'aspetto probabilmente più cruciale è il basso livello di trasparenza *ex ante* sulle modalità con cui le imprese devono «popolare» il *dossier* di P&R ed *ex post* rispetto al razionale delle decisioni prese. La trasparenza pone certamente dei

problemi e può aumentare nel breve periodo il livello di conflittualità, soprattutto in un paese come il nostro in cui è molto frequente il ricorso da parte delle imprese alla giustizia amministrativa. Certamente però può pagare nel lungo periodo, in quanto aumenta la percezione di equità nella gestione delle negoziazioni e toglie terreno a interventi regionali che mettono in discussione gli esiti negoziali con AIFA. In questo senso va visto con grande favore il processo, ancora in corso al momento di redazione del presente capitolo, di revisione del *dossier* e le ipotesi, formulate pubblicamente da referenti di AIFA, di pubblicare sintetici rapporti di HTA che accompagnino la Determina di P&R.

Il secondo aspetto che crediamo sia di grande rilievo è un approccio più maturo alla valutazione di impatto economico, con (i) la previsione di evidenze di costo-efficacia per i farmaci più critici sotto il profilo dei prezzi richiesti e/o delle evidenze su efficacia e profilo di rischio, (ii) un uso più sistematico della *budget impact* nella prospettiva del SSN (e non della sola spesa farmaceutica), (iii) il ricorso in modo più sistematico ad accordi prezzo / volume.

La speranza è che queste analisi possano essere utili ad una più strutturata riflessione nel SSN, affinché davvero la razionalizzazione delle risorse si unisca ad impatti positivi sulla salute.

10.6 Acronimi

ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry
ACTS	Advisory Committee on Topic Selection
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (legge di riforma del mercato tedesco dei farmaci)
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu,
EFPIA	European Federation of the Pharmac. Industry Associations
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique;
CED	Coverage with Evidence Development,
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CPR	Comitato Prezzi / Rimborso
CT	Commissione di Trasparenza
CTS	Commissione Tecnico Scientifica
DoH	Department of Health
DGFPS	Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
EMA	European Medicines Agency
ERG	Evidence Review Group
EUnetHTA	European Network on Health Technology Assessment

G-BA	der Gemeinsame Bundesausschuss (Commissione Congiunta Federale)
GKV-SV	GKV-Spitzenverband (Associazione nazionale casse mutue tedesche)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Istituto per la Qualità e l'Efficienza in Sanità)
IPT	Informe de posicionamiento terapeutico
ISPOR	Int. Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research
LEEM	Les Entreprises du Médicament
MCDA	Multi-Criteria Decision Analysis
MEA	Managed Entry Agreement
MTA	Multiple Technology Appraisal
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
OsMed	Osservatorio sull'impiego dei medicinali
PBRSA	Performance Based Risk Sharing Agreements
P&R	Prezzo e Rimborso
PLR	Performance-Linked Reimbursement
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme
REA	Rapid relative effectiveness assessment
R&S	Ricerca e Sviluppo
QALY	Quality-Adjusted-Life-Year
SMC	Scottish Medicine Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
STA	Single Technology Appraisal
PAS	Patient Access Schemes
VBP	Value-Based Pricing

Bibliografia

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco (2007), «Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci. Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per la integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità» (documento approvato dalla CTS il 10 luglio 2007). (http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf; ultimo accesso 27 Luglio 2016).

- Armeni P., Costa F., Sommariva S. (2015), «Il confronto dei sistemi sanitari in una prospettiva internazionale», in *Rapporto OASI 2015*, Milano, EGEA.
- Baker & McKenzie (2011), *Pricing and Reimbursement Handbook*. 1st edition, 2011.
- Busse R., Blümel M. (2014), «Germany: health system review», *Health Systems in Transition*, 16(2), pp. 1-296.
- Chevreur K., Berg Brigham K., Durand-Zaleski I., Hernández-Quevedo C. (2015), «France: Health system review», *Health Systems in Transition*, 17(3), pp. 1-218.
- Ciani O., Jommi C. (2014), «The role of health technology assessment bodies in shaping drug development». *Journal of Drug Design, Development and Therapy*, 8, pp. 2273-2281.
- Cylus J., Richardson E., Findley L., et al. (2015), «United Kingdom: Health system review», *Health System in Transition*, 17(15), pp. 1-126.
- Data G., Mariani P. (2015), *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*, Milano, Franco Angeli.
- DiMasi J.A., Grabowski H.G., Hansen RW. (2016), «Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs», *Journal of Health Economics*, 12(47), pp. 20-33.
- EFPIA (European Federation of the Pharmaceutical Industry Associations) (2011), *Market Access Delays. Patients' W.A.I.T. Indicator – Report 2011*. (<http://www.efpia.eu/documents/33/64/Market-Access-Delays>; ultimo accesso 15 aprile 2016).
- Eichler H.G., Bloechl-Daum B., Abadie E., et al. (2010), «Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers», *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(4), pp. 277-291.
- EUnetHTA Joint Action 2 (2016), *Work Package 8. HTA Core Model® version 3.0* (www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx; ultimo accesso 4 Luglio 2016).
- EUnetHTA Joint Action 1 (2013), *Work Package 5 – Relative Effectiveness Assessment (REA) of Pharmaceuticals – Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals, version 3.0*. (<http://www.eunetha.eu/activities/JA-WP5/ja-wp5-relative-effectiveness-assessment-pharmaceuticals>; ultimo accesso 4 Luglio 2016)
- Ferrario A., Kanavos P. (2013), *Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience*. EMiNet, Brussels, Belgium.
- Fritze J. (2015), «Early benefit assessment according to AMNOG: Recapitulation and update», *Psychopharmakotherapie*, 22(1), pp. 47-58.
- Garrison L.P. Jr, Towse A., Briggs A. (2013), «Performance-based risk-sharing arrangements—good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force», *Value in Health*, 16(5), pp. 703-719.

- HAS, Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France, National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France, 2014.
- Haute Autorité de Santé (HAS), (2016 a), disponibile online al sito: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2035649/en/assessment-of-medicinal-products; ultimo accesso 15 maggio 2016.
- Haute Autorité de Santé HAS, (2016 b), disponibile online al sito: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1729421/en/transparency-committee; ultimo accesso 19 maggio 2016.
- Hochman M., McCormick D. (2010), «Characteristics of published comparative effectiveness studies of medications», *JAMA*, 303(10), pp. 951-8.
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (2016), <http://www.ispor.org/htaroadmaps/france.asp>; ultimo accesso 15 maggio 2016.
- IQWiG (2005), «General Methods».
(https://www.iqwig.de/download/IQWiG_General_Methods_Version_%204-2.pdf; ultimo accesso 27 Luglio 2016).
- Jommi C. (2015), «Innovazione e regolazione del prezzo e del rimborso dei farmaci: un confronto tra Italia e gli altri principali Paesi Europei», *Global & Regional Health Technology Assessment*, 2(3), pp. 117-124.
- Jommi C. (2012), «Accordi di managed market entry (risk-sharing): rationale e tendenze evolutive nel SSN», *Pharmacoeconomics Italian Research Articles*, 14 (Sup 1), pp. 38-43.
- Jommi C., Armeni P., De Luca C., et al. (2012a), «Il governo regionale dell'assistenza farmaceutica e il suo impatto sulla spesa», in Cantù E. (a cura di), *Rapporto OASI 2011*, Egea, Milano.
- Jommi C., Armeni P., De Luca C, et al. (2012b), «Market access management by pharmaceutical companies in a complex environment. The Italian case-study», *Journal of Medical Marketing*, 12(2), pp. 93-103.
- Jommi C., Dellamano L. (2013), «Valutazione del beneficio incrementale e prezzo di cessione per i farmaci rimborsati: il caso dell'AMNOG tedesco». *Pharmacoeconomics Italian Research Articles*, 15 (Suppl.), pp. 25-33.
- Jommi C., Minghetti P. (2015), «Pharmaceutical Pricing Policies in Italy», in (a cura) Babar Z.U, *Pharmaceutical Prices in the 21st Century*, Springer, London, pp. 131-151.
- Joppi R., Demattè L., Menti A.M., et al. (2009), «The Italian Horizon Scanning Project», *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65(8), pp. 775-81.
- Marsh K., IJzerman M., Thokala P., et al. (2016), «Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making-Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force», *Value in Health*, 19(2), pp. 125-37.
- Mora-Ripoll R., Gilibert-Perramon A., Espinosa-Tome C., et al. (2014), «Guid-

- ance for Risk Sharing Agreements / Pay Per Results. Schemes for pharmaceuticals in Catalonia», *Value in Health*, 17(7), pag. A447.
- OsMed (Osservatorio sull'impiego dei medicinali – Aifa) (2016), *L'uso dei farmaci in Italia – Anno 2015. Rapporto Nazionale*.
- Rémuzat C., Toumi M., Falissard B. «New drug regulations in France: what are the impacts on market access? Part 1-Overview of new drug regulations in France», *Journal of Market Access & Health Policy*, 1, pp. 1-9.
- Russo P., Mennini F.S., Siviero P.D., Rasi G. (2010), «Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care», *Annals of Oncology*, 21(10), pp. 2081-2087.
- Schlette S., Hess R. (2013), «Early Benefit Assessment for Pharmaceuticals in Germany: Lessons for Policymakers», *Issue Brief (Commonwealth Fund)*, 29, pp. 1-9.
- Thokala P., Devlin N., Marsh K., *et al.* (2016), «Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making-An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force», *Value in Health*, 19(1), pp. 1-13.
- Vallejo M.M., Ferré de la Peña P., Guilló Izquierdo M.G. (2010), *PHIS Pharma Profile: Spain*.
(http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/CountryInformationReports/Spain_PHIS_PharmaProfile_2010.pdf; ultimo accesso 4 Luglio 2016).
- Velasco-Garrido M., Busse R. (2005), «Health Technology Assessment. An introduction to objectives, role of evidence, and structure in Europe», *Policy Brief. European Observatory for Health System and Policies* (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/90432/E87866.pdf; ultimo accesso 27 Luglio 2016).
- Versoza L., Jaksa A., Liden D., Ho Y. (2015), «Do Evidence Review Groups Bias NICE decisions?», *Value in Health*, 18(7), A335.