



caire

costi dell'assistenza e risorse economiche
4|2019

INCONTRI

La nuova governance farmaceutica e la sfida dell'innovazione

A colloquio con **Nello Martini**
Presidente Fondazione ReS, Roma

Coniugare l'innovazione farmaceutica con la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale è uno dei grandi temi del momento, per affrontare il quale è doveroso delineare una nuova governance del farmaco. Vuole tracciare un profilo storico dei modelli impiegati negli ultimi dieci anni, evidenziandone punti di forza ed eventuali criticità?

Negli ultimi dieci anni sono stati adottati due modelli di governance. Il primo modello riguarda la governance della farmaceutica territoriale, introdotta con la Finanziaria del 2008 (Legge

222/2007) approvata alla unanimità dal Parlamento, il secondo la governance della farmaceutica ospedaliera, introdotta con la legge 135/2012 (Spending review).

Prima governance farmaceutica Legge 222/2006 periodo 2007-2012

Il recepimento legislativo della governance per la farmaceutica territoriale è stato il risultato di un'analisi ampia e approfondita, che aveva definito il modello di governo sulla base analitica dei seguenti elementi:

- analisi del trend storico per spesa, volumi e mix;
- incremento atteso della spesa nei successivi 5 anni sulla base di tutti i Dossier che erano all'esame dell'EMA presentati dalle aziende (Horizon Scanning);
- calcolo puntuale 2008-2014 di tutti i farmaci che avrebbero

→ a pag 2

CARE nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

12

DOSSIER

Oncologia: l'impegno di politica e associazioni per migliorare l'assistenza HIV e Aids: mai abbassare la guardia

18

PAROLA CHIAVE

Deprescrizione: una risorsa per migliorare in particolare l'assistenza del paziente anziano

26

CONFRONTI

Appropriatezza prescrittiva: come definire gli indicatori per sostenere le politiche sanitarie?

- 1 Incontri**
LA NUOVA
GOVERNANCE
FARMACEUTICA
E LA SFIDA
DELL'INNOVAZIONE
- 6 Dalla letteratura
internazionale**
- 12 Dossier**
L'ITALIA E LA LOTTA
AI TUMORI: L'IMPEGNO
DELLA POLITICA
E DELLE ASSOCIAZIONI
- HIV E AIDS: MAI
ABBASSARE LA GUARDIA**
- 18 Parola chiave**
DEPRESCRIZIONE
- 20 L'angolo della SIF**
- 22 L'angolo della SITeCS**
- 24 L'angolo dell'ANMDO**
- 26 Confronti**

Tutti gli articoli e le interviste sono disponibili su

www.careonline.it

CARE Costi dell'assistenza e risorse economiche

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano,
Cristina Cenci, Antonio Federici,
Guendalina Graffigna, PierLuigi Lopalco,
Mara Losi, Walter Ricciardi
Eugenio Santoro, Federico Spandonaro

Stampa
Ti Printing srl - Roma

Progetto grafico ed impaginazione
Doppiosegno snc - Roma

Fotografie
©2019ThinkstockPhotos.it

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999

Abbonamenti 2019
Individuale: euro 90,00
Istituzionale: euro 120,00

Periodicità bimestrale.
Finito di stampare Dicembre 2019

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

E-mail: info@careonline.it
Internet: www.careonline.it

Servizio scientifico offerto da MSD Italia S.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli di MSD Italia S.r.l.



Laureatosi in Farmacia e specializzatosi in Farmacologia clinica, Nello Martini ha diretto dal 1973 ad aprile 1998 la farmacia del Policlinico Borgo-Roma di Verona.

Dal maggio 1998 al giugno 2004 è stato Direttore Generale dei Farmaci e dei dispositivi medici del Ministero della Salute.

Successivamente ha ricoperto, fino a giugno 2008, la carica di Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco ed è stato componente del Consiglio di Amministrazione dell'EMA.

Ha ricoperto la carica di Direttore della Ricerca e Sviluppo dell'Accademia Nazionale di Medicina e di Direttore Generale di Drugs & Health. Attualmente ricopre la carica di Presidente della Fondazione Ricerca e Salute. Ha svolto stage di formazione in Francia e negli Stati Uniti ed è autore di oltre 150 pubblicazioni tra libri e articoli scientifici.

perso la copertura brevettuale con i risparmi ottenibili sulla base dei consumi, assumendo una riduzione media del prezzo del 50%.

Questa analisi portava a concludere che l'elemento compensativo dei generici, stimato in circa 2 miliardi di euro, avrebbe largamente compensato l'incremento della spesa dovuto all'introduzione dei nuovi farmaci (spesa stimata in circa 670 milioni di euro).

A oltre 10 anni dall'applicazione della governance della spesa farmaceutica territoriale si può affermare con sicurezza che tale modello di governo era appropriato e non solo il tetto di spesa è stato puntualmente rispettato senza alcuno sforamento, ma anzi si è registrata negli anni una contrazione della spesa rispetto al tetto programmato, che ha consentito di ridurre il tetto di spesa dal 14% del 2008 all'11,35% del 2014.

Seconda governance farmaceutica Legge 135/2012 periodo 2012-2017

In realtà in questo caso non si è trattato di una nuova governance, ma di una sorta di "taglia e incolla" con cui è stata applicata alla farmaceutica ospedaliera la stessa governance della farmaceutica territoriale con un tetto pari al 3,5% del Fondo sanitario nazionale (FSN).

Era del tutto presumibile che l'estensione all'ospedaliera del modello di governance della territoriale risultasse illogica e avrebbe portato ad uno sforamento molto consistente della spesa programmata.

Infatti era del tutto prevedibile che:

- in ospedale sarebbe mancato l'effetto compensativo dei generici in quanto i risparmi e le liste di trasparenza dei generici si riferiscono tipicamente alla farmaceutica territoriale e riguardano farmaci per il trattamento delle patologie croniche (antipertensivi, statine, farmaci dell'area respiratoria, antidiabetici, etc);
- la spesa ospedaliera sarebbe cresciuta in modo assai sostenuto e senza un reale controllo, non

tanto o non solo per i prezzi molto elevati dei farmaci, ma per 3 variabili fondamentali e indipendenti dal prezzo:

1. l'estensione delle indicazioni dello stesso farmaco dopo la prima registrazione;
2. le *combo therapy* (associazioni precostituite di 2 principi attivi) e in particolare di biologici mAbs in oncologia;
3. l'incremento della durata del trattamento dovuto alle *combo therapy* e, in particolare, alle terapie immunologiche in oncologia (il 20-30% dei trattati diventano *long survivor*) con durata del trattamento di anni (cronizzazione) e allungamento della sopravvivenza.

Di fatto quindi la spesa ospedaliera è aumentata in modo assai sostenuto, accumulando un forte payback a carico delle aziende (2378 milioni di euro dal 2013 al 2017) e rischiando di portare al default l'intero settore farmaceutico, perché le Regioni mettevano a bilancio entità di payback mai incassate e le aziende farmaceutiche operavano attraverso accantonamenti progressivi senza possibilità di pianificare i bilanci.

Questa situazione di paralisi è stata fortunatamente risolta con l'accordo transattivo raggiunto tra Regioni e Farmindustria, trasferito in norma e concluso con la verifica e la certificazione da parte di AIFA (maggio 2019) del raggiungimento dell'ammontare complessivo del payback.

Si può a questo punto concludere che la prima governance farmaceutica, basata sulla competitività e sui generici, ha funzionato realizzando un equilibrio tra accesso all'innovazione (nuove entità chimiche), sostenibilità economica e rispetto dei tetti di finanza pubblica.

Va comunque sottolineato che la fase di genericazione dei prodotti chimici si è conclusa e di conseguenza tale governance ha esaurito storicamente la sua funzione.

La seconda governance farmaceutica, basata sul tetto di spesa e sulle procedure di payback, è fal-

lita in quanto l'entità dello sfioramento rispetto alle risorse programmate (tetto di spesa della farmaceutica ospedaliera/acquisti diretti) è stata tale per entità e natura da far diventare la procedura di payback ingestibile e comunque elemento strutturale della governance e non strumento di deterrenza.

Il monitoraggio Aifa dei primi 4 mesi del 2019 mostra che la maggior parte delle Regioni continua a non riuscire a rispettare il tetto di spesa farmaceutico programmato per gli acquisti diretti. Nella nuova fase di transizione della governance farmaceutica apertasi quest'anno, la ridefinizione della procedura di calcolo del pay-back gioca un ruolo importante. Vuole spiegarci il perché?

Per poter riallineare la spesa programmata alla spesa reale, riducendo in modo sostanziale lo sfioramento della farmaceutica degli acquisti diretti a livello nazionale e a livello delle singole Regioni, sono necessarie misure di rifinanziamento e misure di contenimento basate sulla appropriatezza unitamente ad un nuovo sistema di calcolo del payback. Senza entrare in specifici approfondimenti, le misure da adottare nel breve periodo (2020-2021) per un riallineamento della spesa ricomprendono:

- procedure *pending* del payback a carico delle aziende 2018-2019;
- rifinanziamento del sistema: incremento del FSN (+2 miliardi di euro nel 2020 e 1,5 miliardi nel 2021) e conferma tetti per i farmaci innovativi (1 miliardo di euro);
- rimodulazione dei tetti di spesa, trasferendo agli acquisti diretti il disavanzo positivo della farmaceutica convenzionata;
- revisione del prontuario basata sul prezzo di riferimento (asticella) ponderato per la spesa e consumi nell'ambito dei raggruppamenti terapeuticamente sovrapponibili;
- revisione note AIFA (vitamina d, farmaci anti-diabetici, farmaci Bpco/asma);
- medicinali off-patent in assenza di generico o biosimilare.

Tali misure di rifinanziamento e di contenimento della spesa in appropriatezza possono portare il disavanzo ad una quota inferiore a un miliardo di euro, di cui 500 milioni a carico delle aziende e 500 milioni a carico delle Regioni: si tratta di un payback assolutamente sostenibile e ridistribuito tra le oltre 200 aziende farmaceutiche con un impatto economico marginale.

Dal 2019 il payback è calcolato sulle cosiddette quote di mercato con una metodologia semplice

per evitare ogni contenzioso; sulla spesa farmaceutica complessiva a carico del SSN viene calcolata con i dati Osmed la percentuale di incidenza di ciascuna azienda.

Tale percentuale di incidenza (quota di mercato) viene utilizzata per calcolare il payback di ogni singola azienda sullo sfioramento della farmaceutica degli acquisti diretti.

In definitiva, riducendo in modo significativo lo sfioramento e applicando la quota di mercato per il calcolo del payback, il payback stesso diventa una misura di deterrenza e non uno strumento strutturale della governance.

Un altro intervento importante riguarda la revisione del Prontuario farmaceutico. A che punto siamo?

Sulla revisione del Prontuario farmaceutico è stato fatto da tempo un lavoro preparatorio molto puntuale da parte di AIFA, che ha riguardato:

- l'individuazione dei raggruppamenti terapeuticamente sovrapponibili oggetto della revisione del Prontuario (oltre 60 categorie terapeutiche del IV livello ATC);
- il criterio della revisione del Prontuario, che si basa sulla definizione per ciascun raggruppamento terapeutico di un prezzo di riferimento (asticella) ponderato per la spesa e i consumi, e quindi su un valore di rimborso che può corrispondere al valore del 50% della spesa e delle prescrizioni. Si tratta di un criterio condivisibile perché riduce la variabilità dei costi di trattamento per raggruppamenti terapeuticamente sovrapponibili per i quali non esiste un criterio differenziale di scelta di un principio attivo rispetto ad un altro.

Da parte delle aziende farmaceutiche sono stati sollevati molti dubbi e criticità sulla revisione del Prontuario.

È necessario precisare che il Prontuario non intende penalizzare la farmaceutica convenzionata perché la revisione del Prontuario è applicabile a tutti i raggruppamenti terapeuticamente sovrapponibili sia della convenzionata che degli acquisti diretti.

Si tratta di una procedura fortemente ridistribuita tra le aziende, che non interferisce con le quote di mercato e con la produzione, e che può essere applicata in modo trasparente e con ragionevolezza, evitando contrapposizioni e contenzioso.

Volendo fare un confronto tra gli elementi strutturali della governance farmaceutica in

Per riallineare la spesa sanitaria programmata a quella reale, riducendo lo sfioramento della farmaceutica per gli acquisti diretti a livello nazionale e regionale, servono misure di rifinanziamento e di contenimento basate sull'appropriatezza insieme a un nuovo sistema di calcolo del payback

Italia con quelli adottati nei due principali paesi di riferimento, ossia la Francia e la Germania, quali differenze e convergenze emergono?

Facendo una comparazione dei sistemi di governance in Italia, Francia e Germania possiamo evidenziare i seguenti elementi di valutazione.

- In tutti e tre i sistemi esiste una separazione tra l'organismo che determina la rimborsabilità e l'attribuzione dell'innovazione (in Italia CTS) e l'organismo che negozia il prezzo e le condizioni di rimborso (in Italia CPR).
- Tale separazione è più netta in Francia e Germania, mentre in Italia la CTS e il CPR sono tra loro integrate, in quanto il regolamento di funzionamento delle due commissioni prevede che la CTS definisca il mandato negoziale per il CPR. Si tratta di un elemento rilevante in quanto l'integrazione tra le due commissioni sta a indicare che il prezzo è una variabile dipendente dal valore terapeutico del farmaco e non una variabile di mercato: in questa prospettiva il modello di due commissioni integrate (o in alternativa della commissione unica - CUF) appare una soluzione più convincente per realizzare un *pricing value-based*, concetto che viene unanimemente condiviso da aziende e regolatori.
- La definizione di una percentuale di compartecipazione in rapporto alla gravità della malattia presente in Francia rappresenta un'impostazione difficilmente applicabile al nostro paese.
- In Germania, quando un farmaco viene lanciato sul mercato, il prezzo viene fissato autonomamente e liberamente dalle aziende e solo dopo un anno circa si esprime il G-BA sul valore terapeutico aggiuntivo e successivamente viene negoziato il prezzo; anche questa è una

condizione che sbilancia in modo rilevante la negoziazione del prezzo, dopo una fase iniziale di prezzo libero.

- Solo in Italia esiste un fondo vincolato per i farmaci innovativi oncologici e non oncologici, che rappresenta una spinta rilevante verso la produzione di farmaci sempre più innovativi.
- Diversamente da Francia e Germania, in Italia è stato introdotto il sistema dei tetti di spesa e delle procedure di ripiano: questo, da un lato, rappresenta una garanzia per il mantenimento dell'equilibrio economico, ma dall'altro introduce una rigidità di sistema che può essere compensata e superata, nel breve periodo, attraverso la rimodulazione dei tetti di spesa e facendo in modo che la procedura di payback diventi un elemento di calmierazione e deterrenza calcolando il payback sulle quote di mercato di ogni singola azienda in modo semplice e ridistribuito, che consenta una programmazione di medio-lungo periodo.

In definitiva il sistema di governance italiano, se integrato con le misure di rifinanziamento e di contenimento della spesa nel breve periodo, con la procedura di payback per quota di mercato superando il *budget company* e se adeguato alle nuove sfide della medicina, puntando all'*outcome Real World Evidence* (RWE) come asset per la negoziazione dei prezzi e superando i silos-budget a partire dai costi assistenziali integrati delle patologie croniche, può diventare un modello di riferimento in Europa e uno dei sistemi più avanzati a livello internazionale.

Ritornando al concetto di innovazione, il riconoscimento dell'innovatività dei farmaci è un driver fondamentale della governance farmaceutica del futuro, che coinvolge anche nuovi modelli organizzativi. Vuole spiegarci questa evoluzione?

Per cogliere il significato dell'innovazione farmaceutica e dei nuovi modelli organizzativi può essere fatto riferimento alle terapie CAR-T recentemente rimborsate da AIFA. Le terapie CAR-T si basano sulla somministrazione *one shot* di una sacca con cellule reingegnerizzate che in una certa percentuale di casi porta ad una regressione completa della malattia per un periodo attualmente comprovato di 32 mesi sulla base degli studi clinici di follow-up. Paradossalmente la sacca con le cellule ingegnerizzate da reinfondere nel paziente non costituisce "in sé e di per sé" una innovazione terapeutica se non viene collocata all'interno di un modello e di un percorso organizzativo che prevede:



LA GOVERNANCE FARMACEUTICA IN FRANCIA

Commissione di trasparenza (HAS)

SMR (Beneficio assoluto)

- Gravità patologia
- Popolazione target
- Profilo rischio-benefici
- Place in therapy



UNCAM

Rimborsabilità e compartecipazione alla spesa (0% / 35% / 65% / 100%)

Prezzo

ASMR (Beneficio incrementale)

- I. Molto rilevante
- II. Importante valore aggiunto in termini di efficacia e/o rischio
- III. Modesto valore aggiunto in termini di efficacia e/o rischio
- IV. Poco rilevante valore aggiunto in termini di efficacia e/o rischio
- V. Nessun valore aggiunto (rimborsabilità solo a costo più basso)



Comitato economico (CEPS)

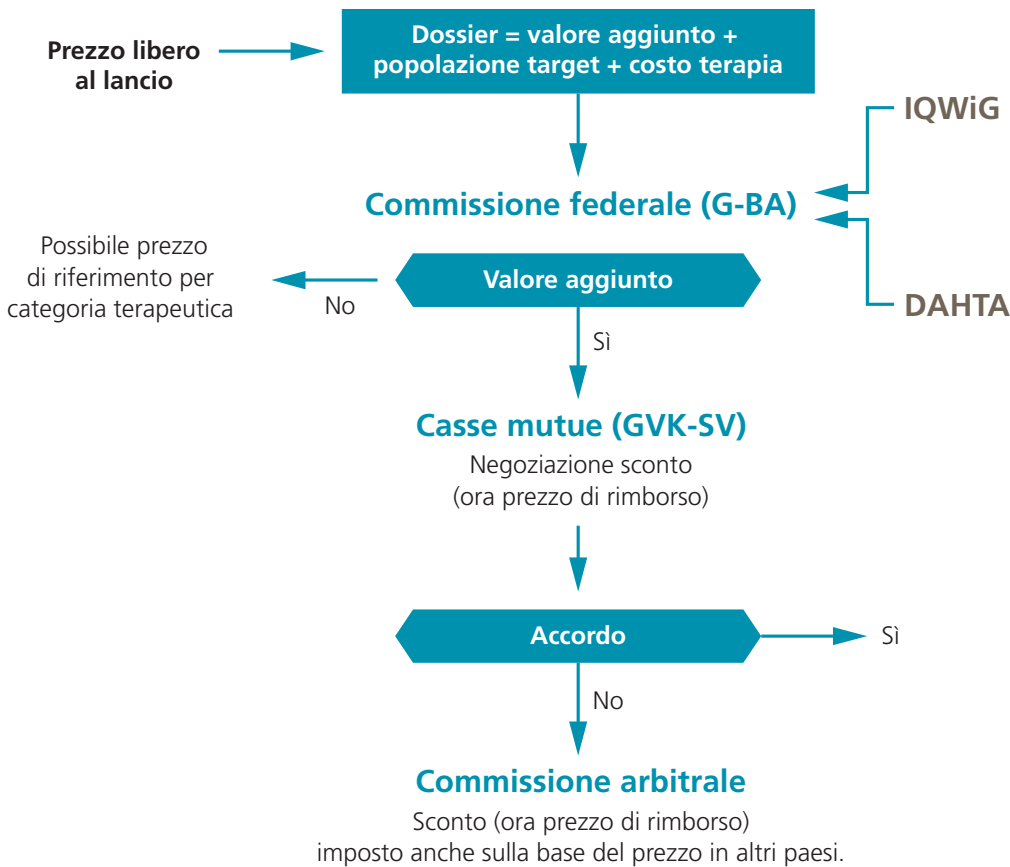
- ASMR
- Accordo quadro su crescita mercato
- Prezzo in altri paesi europei
- Portafoglio prodotti di impresa
- Accordi prezzo/volume
- Investimenti in Francia



- il prelievo e la aferesi delle cellule del paziente nel centro specialistico accreditato secondo i criteri definiti da AIFA e in base all'Annex 2 dell'EPAR-EMA;
- l'invio delle cellule del paziente ai centri per la reingegnerizzazione delle cellule stesse;
- l'infusione della sacca con le cellule reingegnerizzate;
- la disponibilità di letti di rianimazione per la gestione della tossicità della fase post-infusione, che costituisce parte integrante del processo per il controllo della tossicità (grave-potenzialmente letale) da *release* delle citochine e della neurotossicità.

Ne risulta che l'innovazione del processo organizzativo è elemento essenziale del processo e l'innovazione terapeutica si realizza solo se esiste un coerente modello organizzativo.

LA GOVERNANCE FARMACEUTICA IN GERMANIA



È anche evidente che i risultati ottenuti dalle nuove terapie si basano ancora su un ristretto numero di pazienti e su follow-up limitati nel tempo: è possibile trasformare questa incertezza delle conoscenze in una sfida e in un valore?

Le nuove terapie (CAR-T, *gene therapy*, nuovi farmaci oncologici attivi sulla mutazione genomica) aprono prospettive molto promettenti ma al tempo stesso comportano rilevanti criticità. La criticità più rilevante è costituita dal fatto che i dati e gli studi sono preliminari e non ancora consolidati, spesso di fase II e con controlli storici ma con risultati ad interim che possono modificare la storia naturale della malattia. La parola chiave di questo processo è 'incertezza' a fronte di risultati potenzialmente *disruptive*: è assolutamente necessario accettare la sfida e trasformare l'incertezza in un'occasione strutturata per produrre nuove conoscenze e valore. In questa prospettiva la ricerca si deve muovere dagli studi clinici (*efficacy*) al monitoraggio post marketing (*effectiveness*), definendo e quantificando gli *outcome* di salute dei pazienti. L'introduzione di Registri da parte di AIFA e della tracciabilità dei singoli pazienti in terapia CAR-T per la valutazione dei soggetti con regressione completa della malattia a 6 e 12 mesi e con un pagamento condizionato al risultato (*Payment by Results*) costituisce una proposta e uno strumento concreto per gestire l'incertezza. Il modello appare molto suggestivo e il sistema Italia può diventare di riferimento a livello europeo, ma accettare l'incertezza significa anche da parte delle aziende condividere una procedura di *reversal* sulla base dei dati raccolti attraverso i Registri e il *Payment by Results*. ■ ML