



A S T R I D

INVESTIRE E CRESCERE IN ITALIA: IL RUOLO DELL'INDUSTRIA DEL FARMACO

Il paper è frutto del lavoro di un gruppo di studio coordinato da Nicola C. Salerno a cui hanno partecipato Paolo Bonaretti, Giuseppe Cananzi, Giancarlo Colombo, Mauro A. M. Carai, Ludovica Durst, Stefano Firpo, Marzia Gandiglio, Simone Ghislandi, Claudio Jommi, Edwin Morley Fletcher. Il gruppo ha iniziato i lavori a Maggio 2015 e ha chiuso il paper a Novembre 2015.

INVESTIRE E CRESCERE IN ITALIA: IL RUOLO DELL'INDUSTRIA DEL FARMACO

Fondazione Astrid

Introduzione (*Executive Summary*)

1. Lo sviluppo della farmaceutica: una terapia genica per il rinascimento dell'industria italiana,
di Stefano Firpo e Paolo Bonaretti
2. Le ricerca clinica,
di Mauro Carai e Giancarlo Colombo
3. Le riforme della governance della spesa farmaceutica dal 2000 a oggi,
di Nicola C. Salerno
4. Pay-back contro innovazione: un punto di vista scettico,
di Nicola C. Salerno
5. Valutazione di impatto della riforma delle farmacie,
di Nicola C. Salerno
6. La regolamentazione dei farmaci off-patent: il prezzo di riferimento e le gare,
di Simone Ghislandi
7. La governance dei farmaci in Europa,
di Claudio Jommi
8. Basi informative e governo della spesa,
di Giuseppe Cananzi
9. Il futuro dell'R&D in-silico,
di Edwin Morley Fletcher e Ludovica Durst
10. Conclusioni
11. Una agenda in dieci punti

INTRODUZIONE

Fondazione Astrid

La politica economica del settore farmaceutico è alla ricerca di idee per un rinnovamento. La Fondazione Astrid ha riunito un gruppo di esperti di estrazione variegata (Istituzioni, università, centri di analisi, società di consulenza) che, da prospettive diverse e in totale indipendenza di valutazione, hanno approfondito ognuno un aspetto specifico del settore.

Per dare al lavoro una impronta applicata e operativa, si è scelto di limitare la lunghezza dei singoli contributi (in media 5-6 cartelle), di calarli il più possibile nell'attualità del dibattito ma senza perdere di visione, e di redigerli (non poteva esser diversamente dati i limiti di lunghezza) in maniera "divulgativa". L'obiettivo finale, infatti, non è quello di un contributo scientifico e accademico, ma di un documento che, facendo tesoro delle esperienze e delle conoscenze degli autori, resti snello, leggibile e pronto a trasformarsi in agenda.

Per questa stessa ragione, ai contributi è stata data una struttura omogenea in tre parti: 1) un sommario iniziale breve e riassuntivo *at a glance* i contenuti più importanti, 2) il testo vero e proprio, e infine 3) un elenco di punti di azione da portare al dibattito e da segnalare al Legislatore.

Ogni contributo ha la sua agenda ed è stato utile e interessante verificare, *ex post*, se e in che misura le agende dei vari autori fossero coerenti tra di loro; se, cioè, emergesse una lettura riformista unificante capace di tenere assieme le singole letture di autori diversi nel percorso professionale e di conseguenza anche nella percezione delle priorità e delle potenzialità. Questa lettura è di fatto emersa e descritta nel capitolo conclusivo.

Il primo capitolo, a cura di Stefano Firpo e Paolo Bonaretti, è una fotografia del settore con la lente dell'economia industriale. Emerge l'importanza della farmaceutica per il tessuto produttivo italiano e in particolare per l'export, ma sono chiare anche alcune criticità attuali. In particolare, l'industria del farmaco italiana, dopo una lunga stagione di successi dal dopoguerra a oggi, appare giunta a un momento di svolta. Si saprà affrontarlo?

Il secondo capitolo, a cura di Mauro A. M. Carai e Giancarlo Colombo, traccia una mappa dei poli di R&S nel settore farmaceutico in Italia. Una realtà importante, con molteplici connessioni internazionali, fiorita anche grazie alla rete ospedaliera e alla copertura universale del nostro Ssn che hanno favorito e anche indirettamente finanziato gli studi clinici italiani e internazionali. Anche per la R&S, come per il *manufacturing* nel contributo di Firpo e Bonaretti, si è arrivati a un punto di svolta. O questo patrimonio di conoscenze e strutture sinora costruito viene rinnovato, oppure si rischia di perderlo o di renderlo proficuo solo per soggetti internazionali (un po' quello che avviene per tanta parte del capitale umano formato in Italia).

Il terzo capitolo, a cura di Nicola C. Salerno, traccia una sintetica storia della *governance* della spesa farmaceutica in Italia dal 2000 a oggi. Nonostante i progressi compiuti, l'assetto normativo e regolatorio non ha ancora raggiunto una sua fisionomia stabile. Il *pay-back* sta funzionando male per "colpe" non sue. Anzi, i problemi del *pay-back* sono termometro di snodi regolatori irrisolti che vanno affrontati tempestivamente e incidono sia sulle *performance* dell'industria che sugli investimenti in R&S.

Il quarto capitolo, ancora a cura di Nicola C. Salerno, è dedicato al rapporto tra *governance* della spesa, *pay-back* e R&S. È fallace l'enfasi che viene posta sulla necessità di stimolare gli investimenti in R&S sul territorio italiano attraverso i prezzi di vendita dei farmaci, limitando il *pay-back* o, più in generale, allentando i controlli sulla spesa. Si deve evitare il rischio di sovrapporre e confondere il *pricing* e la *governance* della spesa da un lato e, dall'altro, gli interventi di incentivazione selettiva alla R&S sul territorio italiano. Errore in cui spesso si è mossa la politica settoriale.

Il quinto capitolo, sempre a cura di Nicola C. Salerno, propone una valutazione di impatto della riforma della distribuzione al dettaglio dei farmaci. La liberalizzazione di vendita dei medicinali "C-Op" anche all'interno della parafarmacie e dei *corner* Gdo avrebbe un effetto tutt'altro che secondario in termini di riduzione dei prezzi. Effetto ancor più forte si avrebbe se si eliminasse la pianta organica (che oggi contingenta il numero di farmacie sul territorio) e si permettesse ai singoli punti vendita di praticare sconti liberi e volontari sui loro margini di ricavo su tutte le tipologie di medicinali, compresi quelli di fascia "A". Una rigenerante "bagno *low cost*" su prodotti e servizi ormai acquisiti e ben conosciuti è un passaggio importantissimo per rivolgere risorse e energie verso prodotti innovativi (*biotech*, salvavita, personalizzati, etc.) e servizi innovativi (prevenzione, territorializzazione, farmacia-poliambulatorio, etc.).

Il sesto capitolo, a cura di Simone Ghislandi, ripercorre in sintesi la letteratura teorica e empirica riguardante il RP per i farmaci territoriali e le gare di acquisto per i farmaci ospedalieri. L'RP italiano ha un disegno estremamente prudente, che mette al sicuro da controeffetti sia sulla salute sia sul processo di innovazione. Proprio per queste sue qualità, bisognerebbe supportarne e amplificarne il funzionamento con riforme pro concorrenziali della filiera distributiva e con campagne informative di massa. Sul fronte di farmaci ospedalieri biotecnologici il disegno delle gare è più complesso e vanno usate cautele, ma sicuramente progressi devono essere compiuti nella direzione della trasparenza, della riduzione dei *burden* amministrativi, della aggregazione delle domande di Ao e Asl per ottimizzare programmazione, acquisti e spesa. Anche se non fa riferimento ai farmaci, la Legge di Stabilità per il 2016 si muove in questa direzione di rafforzamento dell'acquisizione centralizzata.

Il settimo capitolo, a cura di Claudio Jommi, pone a confronto i sistemi di valutazione dell'innovazione e di rimborso e prezzo dei farmaci di Francia, Germania, Italia, Regno Unito. La tendenza comune in tutti i Paesi è di introdurre logiche di negoziazione di prezzi e rimborso *value-based*, di incorporare gli effetti economici dei farmaci nel processo negoziale (pur differenziando l'importanza relativa della dimensione dell'efficienza allocativa e dell'impatto sulla spesa). Si osserva inoltre una diffusa presenza di accordi di gestione "governata" dell'ingresso dei farmaci (sconti nascosti, accordi prezzo-volume, rimborso e prezzo condizionati dalla risposta dei pazienti in *real-life*). L'Italia presenta, in termini comparativi, alcuni aspetti positivi (valutazione multi-attributo dei farmaci, tradizione

consolidata su accordi di rimborso condizionato), ma servono sforzi per dare massima linearità e trasparenza al processo valutativo, nonché per un graduale superamento dell'approccio *silos-budget* insito nei tetti di spesa sulla farmaceutica.

L'ottavo capitolo, a cura di Giuseppe Cananzi, discute del difficile rapporto tra Ssn e piattaforma informatica per raccolta, gestione e elaborazione di dati e informazioni. Le risorse informatiche del Ssn non sono al passo coi tempi. Oggi i sistemi informatici permettono *standard* di qualità e sicurezza anche nella gestione di moli giganti di dati a elevata frequenza. È necessario investire nelle dotazioni informatiche del Ssn e delle singole Asl e Ao, in modo da dotarle di una piattaforma omogenea e moderna. L'investimento nella piattaforma informatica va inteso come parte integrante dell'innovazione e del rilancio del settore sanitario-farmaceutico. Le recenti sentenze del Tar sul *pay-back* sono giunte anche come una controprova dell'arretratezza e della frammentazione dei sistemi informativi e contabili.

Il nono capitolo, a cura di Edwin Morley Fletcher e Ludovica Durst, invita a guardare un po' più a lungo termine, in modo da allineare le riforme (della *governance* di spesa, del *pricing*, delle istituzioni, della distribuzione, etc.) agli scenari che vanno delineandosi per un prossimo futuro. Sino a qualche anno fa futuribile e un po' fantasiosa, la tecnologia *in-silico* sta invece progredendo velocemente, anche grazie agli avanzamenti scientifici e tecnologici nei campi dell'ingegneria informatica e medica, delle reti neurali, della robotica, della raccolta, gestione e interconnessione di mega *dataset*. Conviene cogliere almeno le parti più importanti del progetto "*In-silico clinical trials*", di cui si parla ancora molto poco in Italia. Intere parti del dibattito sul settore farmaceutico in Italia potrebbero essere riorientate o perdere addirittura dell'importanza e della gravità con cui sono affrontati.

L'ultimo capitolo, a cura di tutto il gruppo di studio, riassume in maniera schematica e sintetica le indicazioni di *policy* emergenti dalla ricerca collegandole tramite un filo conduttore in una visione il più possibile sistemica.

LO SVILUPPO DELLA FILIERA FARMACEUTICA: UNA TERAPIA GENICA PER IL RINASCIMENTO DELL'INDUSTRIA ITALIANA

Stefano Firpo e Paolo Bonaretti

Sommario:

I numeri (fatturato, valore aggiunto, occupati, produttività, interscambio con l'estero, etc.) parlano di un settore del farmaco che è centrale e vitale nella struttura industriale Italia. È l'eredità di una lunga storia di crescita e qualità che, tuttavia, adesso è arrivata a una prova decisiva: servono nuovi e costanti investimenti in R&S per tenere il passo con gli avanzamenti della scienza e della tecnologia e rimanere competitivi a livello internazionale. Negli ultimi anni si sono accumulati molti ritardi e scelte provvisorie o non completate su più fronti. Per questa ragione, il rilancio del settore e della R&S necessita di un mix articolato di interventi: regole razionali e trasparenti per il governo annuale della spesa, abbattimento dei burden amministrativi, capacità di distinguere e selezionare i prodotti innovativi e i poli di ricerca, attivazione di strumenti di politica industriale per incentivare e sostenere attività di ricerca e sperimentazione posizionati in Italia. La qualità delle scelte si vedrà proprio dalla bravura nel combinare azioni su più fronti senza perdere di incisività. Due "parole d'ordine" importanti saranno: visione di insieme e selettività.

L'industria sta assumendo nuova centralità nelle strategie di *policy-making* a favore della crescita economica e occupazionale.

Le strategie di sviluppo industriale nelle economie avanzate, dagli Stati Uniti all'Europa, ai Paesi più dinamici dell'Asia, puntano su uno sviluppo di filiere manifatturiere caratterizzato da forti investimenti in ricerca, sviluppo e innovazione, stimolo all'imprenditorialità innovativa, significativa capacità di proiezione sui mercati globali, valorizzazione del capitale umano ad alta qualificazione, nonché sulla capacità di attrazione di investimenti e talenti e su una finanza dinamica e innovativa.

Nel quadro di particolare sofferenza dell'industria italiana dal 2008 ad oggi, l'industria e la filiera farmaceutica rappresentano una esperienza di successo che offre molti spunti di riflessione e indicazioni per lo sviluppo industriale e del *Made in Italy*.

L'industria farmaceutica è infatti un esempio di particolare eccellenza nella manifattura italiana di qualità. Con un fatturato 2014 di 29 miliardi di euro, di cui il 72% destinato all'esportazione, l'industria farmaceutica italiana rappresenta la seconda in Europa per valore della produzione, a pochissima distanza dalla Germania e la prima in termini di produzione pro-capite. Con un saldo di bilancia commerciale attivo per oltre 5 miliardi di euro nel 2014, si colloca al primo posto al mondo per crescita dell'export, con un aumento di 8,1 miliardi negli ultimi 5 anni, davanti anche a Svizzera, Germania, USA, India e Cina. Un *trend* che rende possibile l'obiettivo che l'Italia può e deve darsi nei prossimi anni: diventare la prima

industria farmaceutica europea. Nel settore sono impegnati 63.000 addetti (5.000 nuove assunzioni nell'ultimo anno) di cui il 90% è composto da laureati e diplomati, e il 44% da donne. Nell'indotto sono occupati altri 65.000 lavoratori, spesso in attività di tecnologia alta e medio-alta, e a loro volta fortemente internazionalizzate (ad esempio il settore degli impianti e macchine per la produzione, imballaggio e confezionamento farmaceutico, o la chimica farmaceutica). È il primo settore per investimenti diretti esteri nel nostro Paese: il 60% delle imprese italiane è di proprietà di multinazionali estere, a testimonianza di una forte capacità attrattiva dell'Italia nel settore. È altresì un settore leader per competitività, produttività e intensità di investimenti in R&S. Con una produttività in costante crescita (pari a 389.000 euro per addetto), si colloca al 1° posto tra i settori manifatturieri per *performance* sulla produttività: +55% rispetto alla media del manifatturiero italiano.

Risultati raggiunti grazie ad un grande sforzo sugli investimenti che hanno toccato i 2,5 miliardi nel 2014, di cui 1,2 sulla produzione e 1,3 in ricerca e sviluppo. La ricerca costituisce infatti certamente un punto di forza del settore, che in questo campo investe quasi il triplo degli altri settori industriali, con il 4,5% del fatturato. Ed è proprio la ricerca, il suo costo, la sua organizzazione ed il sistema regolatorio sottostante, che costituisce il fattore più sensibile di competizione e di maggior esposizione internazionale.

Se infatti la qualità della manifattura farmaceutica italiana è fuori discussione, gli investimenti in ricerca e nella ricerca clinica in Europa, ma particolarmente in Italia, sono in calo negli ultimi anni. Ed è evidente che lo sviluppo ulteriore nel Paese di un settore industriale così innovativo deve vedere un rafforzamento dell'impegno in ricerca sia nella fase preclinica che in quella clinica.

Va considerato che lo sviluppo dell'innovazione farmaceutica, sempre più caratterizzato dalla "*precision medicine*", e quindi dallo sviluppo delle biotecnologie e di altre tecnologie "*disruptive*", come le nanotecnologie nella preparazione e nel *delivery* dei farmaci, impone investimenti sempre più consistenti in ricerca: mediamente lo sviluppo di un nuovo farmaco innovativo costa oggi oltre 2 miliardi di dollari, più del doppio rispetto a 15 anni fa e con ritorni molto più incerti.

La ricerca è dunque un fattore di competitività internazionale per un'industria ormai organizzata su scala globale che opera però su mercati fortemente regolati su scala nazionale, con sostanziali differenze nella struttura del consumo finale, dei sistemi regolatori e dei prezzi. Per l'industria farmaceutica l'attrattività di un paese sarà sempre più determinata, oltre che dalla qualità manifatturiera, da fattori legati alla localizzazione degli investimenti in ricerca, sviluppo e innovazione, e da un ecosistema complessivo capace anche di offrire una regolazione del mercato, che garantisca certezze e stabilità del quadro di riferimento e capacità di risposta e adattabilità all'innovazione.

Il mercato della salute e del farmaco in Italia è caratterizzato da un forte peso del SSN e da una presenza del settore privato che, seppur crescente, è comunque fortemente condizionata dal convenzionamento pubblico. Dal punto di vista teorico ci troviamo di fronte a qualcosa di molto simile ad un "oligopsonio collusivo", che (sempre sotto il profilo teorico) costituirebbe una situazione favorevole per creare le condizioni per attrarre investimenti nel settore. Purtroppo la frammentazione nella programmazione e nella gestione strategica ha annullato

tutti i vantaggi, e anzi ci troviamo di fronte ad una serie di ostacoli che mettono a seriamente rischio la nostra competitività.

La pletera di comitati etici (oltre 80), la polverizzazione delle decisioni amministrative sui *trial* clinici, la discrezionalità dei tempi di decisione, le regolamentazioni ultra restrittive al di là del buon senso sulla sperimentazione animale, la mancanza di standardizzazione e di controlli di qualità sui registri farmaceutici e terapeutici in generale, la frammentazione della ricerca universitaria costituiscono una vera e propria zavorra che frena gli investimenti in R&S e l'intera competitività della filiera farmaceutica. Nel medio lungo periodo può mettere a rischio anche gli investimenti produttivi.

È necessario realizzare un sistema organico capace di rendere sistemiche le tante eccellenze (cfr. il contributo di Mauro A. M. Carai e Giancarlo Colombo) diffuse sia nella ricerca pubblica e universitaria, sia nella ricerca privata. La riduzione dello iato tra mondo accademico e impresa rappresenta in questo contesto una sfida cruciale. Solo per citare un esempio, il primo farmaco a base di cellule staminali registrato in Europa è frutto di una collaborazione scientifica universitaria ed industriale.

Considerando poi che lo sviluppo delle biotecnologie avviene prevalentemente attraverso *startup* e PMI innovative, si tratta di organizzare una rete strutturata ed omogenea di trasferimento tecnologico capace di connettere università, centri di ricerca e imprenditorialità votata all'innovazione. Accanto a questi vi sono poi altri elementi ormai non più corrispondenti alla dinamica innovativa del settore e delle nuove cure.

Il tetto della spesa farmaceutica ospedaliera (che di fatto assorbe la totalità dei costi dei farmaci innovativi) combinato con il meccanismo del pay-back, al di là di ogni considerazione in merito alla penalizzazione dell'industria che si trova gravata da forme di tassazione occulta, produce effetti distorsivi davvero grossolani, penalizzando i farmaci veramente innovativi e producendo effetti paradossali come il ritardato inserimento nei prontuari di farmaci innovativi, anche salvavita.

Si tenga poi in considerazione che le molecole biologiche, che costituiscono la maggior parte dei farmaci innovativi, hanno efficacia molto differenziata a seconda dei percorsi di cura e della tipologia di pazienti. Si va quindi verso la definizione di metodi innovativi di rimborso condizionato, sulla base dell'efficacia non solo del farmaco ma della cura nel suo insieme e quindi con una sempre maggior diffusione di registri farmaceutici e terapeutici e modifiche costanti della negoziazione dei prezzi. È indispensabile andare verso una definizione del costo e del prezzo della cura, di cui il farmaco è un componente.

È evidente che il meccanismo di rimborso dovrà tenere conto sempre più dei "costi evitati" e dei "costi evitabili", che dovranno essere condivisi tra tutti gli attori e "certificati" sia nella fase successiva, sia per il sistema sanitario, che per il sistema di welfare nel suo complesso. Ci troviamo di fronte alla necessità di avere dunque un "sistema unitario" di *Health Technology Assessment* riconosciuto da Stato, Regioni e industria che stia alla base di un altrettanto unitario sistema di ricerca clinica che costituisca una piattaforma fortemente standardizzata nelle procedure, nei livelli qualitativi, nei controlli e nello sviluppo dei registri.

Le scelte di politica industriale e di attrazione degli investimenti nel settore farmaceutico introducono elementi di forte innovazione, sia di carattere tecnologico, che regolamentare, che organizzativo, che anticipano scelte dell'intera industria manifatturiera: oltre a quelle già citate, l'utilizzo dei *big data*, la tracciabilità e l'etichettatura, la condivisione e lo scambio di dati tra i diversi soggetti della filiera internazionale (Industria 4.0 è già una realtà nel settore), la tecnologia di simulazione, l'utilizzo di materiali nano strutturati, etc.

L'azione di AIFA, l'agenzia regolatoria, ha prodotto eccellenti risultati negli ultimi anni nel determinare qualità nella manifattura farmaceutica, nella negoziazione dei prezzi dei farmaci (largamente inferiori alle medie europee) e nei percorsi autorizzativi. Non è più rinviabile un potenziamento delle attività per far fronte alla crescente richiesta, sia sotto il profilo quantitativo (oltre 2.000 richieste di modifiche anno) sia qualitativo (es. istruttorie sui farmaci innovativi), sia nei percorsi autorizzativi, che in quelli di analisi e monitoraggio, che nella gestione di un sistema unitario di HTA e certificazione dei costi evitabili ed evitati.

Consapevole della strategicità del settore, della sua capacità di generare innovazioni capaci di "migliorare geneticamente" molti settori del *Made in Italy*, ma anche delle criticità presenti, il Ministero dello Sviluppo economico, in stretto raccordo con AIFA e il Ministero della Salute e quello dell'Economia e delle Finanze, ha attivato un ampio tavolo di confronto con tutti i soggetti della filiera del farmaco, attualmente impegnato nella elaborazione di una serie di indicazioni specifiche e condivise per lo sviluppo industriale e la regolazione del settore.

Sempre il Ministero dello Sviluppo economico negli ultimi anni ha prodotto una articolata strategia di politica industriale orientata allo stimolo e al sostegno degli investimenti in ricerca, sviluppo e innovazione e alla promozione di imprenditorialità fortemente orientata all'innovazione e alla commercializzazione della ricerca.

Con la legge di stabilità 2015 è stato introdotto un credito di imposta per le spese in ricerca e sviluppo, una misura di incentivo fiscale stabile (sarà in vigore fino al 2019) che favorisce l'investimento incrementale in ricerca con una particolare premialità (fino al 50%) per gli investimenti ad alto contenuto di *skill* ed effettuati in collaborazione con università, centri di ricerca e *startup*.

A questa misura che agisce sulle spese incrementalmente si è poi affiancata una misura di forte defiscalizzazione dei redditi derivanti dallo sfruttamento della proprietà intellettuale (software, brevetti, *know-how*, disegni e modelli industriali, marchi commerciali), dotando finalmente il nostro Paese, che subiva una forte competizione fiscale su questo fronte da molti partner europei, di uno strumento di forte attrazione per gli investimenti ad alto contenuto di conoscenza.

Oltre al credito di imposta alla R&S e al "*Patent Box*", alcuni interventi e provvedimenti attuati dal MISE hanno particolare rilevanza per il settore:

- la costituzione all'interno del Fondo Centrale di Garanzia di piattaforme di garanzia dedicate alla Ricerca e Innovazione (ad es. *Risk Sharing Facility* con BEL);
- un'azione specifica del Fondo Crescita Sostenibile con un bando *ad hoc* per investimenti in R&S nell'area "Scienze della Vita" con una focalizzazione sulle biotecnologie che sarà attivato a fine 2015;

- in particolare la *policy* su *startup* e PMI innovative, con pacchetti vasti ed eterogenei di misure di intervento (riduzione di oneri burocratici, agevolazioni fiscali, incentivazione alla capitalizzazione, flessibilizzazione della disciplina societaria e del lavoro, accesso semplificato e gratuito al Fondo Centrale di Garanzia, disciplina fallimentare tagliata su misura) volte a fertilizzare quell'ecosistema dell'imprenditorialità innovativa che spesso gioca un ruolo fondamentale nella ricerca *biotech* e *medtech*.

In ultima analisi, la coerenza e la convergenza tra politica industriale, politica della ricerca e politica della domanda pubblica rappresentano un elemento indispensabile per potenziare la filiera della farmaceutica in Italia. Questo esercizio potrà ispirare alcuni miglioramenti "genetici" nel *policy-making* e nella creazione di un'architettura dell'innovazione (ricerca, semplificazione, collaborazione pubblico-privato, regolazione) solida e funzionale in tutti i settori d'intervento della politica industriale.

Agenda:

- 1) *Rendere semplici, trasparenti e soprattutto stabili le regole per il governo annuale della spesa. Il tetto sulla farmaceutica "H" è chiaramente sottostimato*
- 2) *Eliminare la frammentazione dei Prontuari territoriali e l'inutile "invadenza" delle relative Commissioni e dei Comitati etici (tutti frutto della caotica infatuazione federalista)*
- 3) *Aumentare la selettività delle politiche di incentivazione e sostegno della R&S (in termini di progetto destinatario, di territorialità degli sforzi e degli investimenti, di verifica dei lavori e della qualità)*
- 4) *Ridimensionare l'enfasi sinora data alle regole di pricing come strumento di incentivazione e sostegno della R&S*
- 5) *Questa enfasi ha avuto la duplice conseguenza di indebolire la selettività e di rendere difficile il disegno di una politica industriale organica (collegata alla ricerca, indirizzata dalla domanda pubblica e dotata di risorse finanziarie adeguate e strutturali)*
- 6) *Valorizzare nel settore farmaceutico i due strumenti di sostegno all'innovazione introdotti con la Legge di Stabilità per il 2015: il credito di imposta per gli investimenti in R&S (attivato con Decreto del 27 Maggio 2015) il cosiddetto "Patent Box" per il trattamento agevolato dei redditi frutto di opere dell'ingegno (attivato con Decreto-legge n. 3 del 24 Gennaio 2015 e successivo Decreto attuativo concertato tra Ministero dello Sviluppo Economico e Ministro dell'Economia e delle Finanze)*
- 7) *I due provvedimenti potranno esser resi tanto più duraturi, e anche permanenti, quanto più l'accesso alle loro agevolazioni avverrà in maniera rigorosa e trasparente. Una applicazione "burocratica" e contabile rischierà di disperdere risorse "a pioggia" tra settori e tra operatori in un momento in cui le tax expenditure sono difficili da sostenere*
- 8) *Gli operatori di settore potrebbero adoperarsi per proporre modalità specifiche di applicazione delle agevolazioni alla farmaceutica*
- 9) *Le scelte vanno compiute adesso, con sollecitudine. I dati di settore, aggregati e per impresa, fanno capire che, dopo una lunga importante storia che ha permesso all'Italia di eccellere nella farmaceutica, si è arrivati a un punto di svolta. O rilanciare per tenere il passo con gli avanzamenti della scienza e della tecnica e con i competitor internazionali, o addentrarsi nel declino*
- 10) *Un esempio da imitare potrebbe essere il caso della Francia, dove il tax credit a favore della ricerca esiste dal 1983, arriva a superare anche il 100% delle spese di R&D, ma è fortemente selettivo nei risultati e nei destinatari (soggetti industriali a controllo francese, con divieti di dummy corporation)*

LA RICERCA CLINICA

Mauro A.M. Carai e Giancarlo Colombo

Sommario:

A conferma dei numeri evidenziati nel precedente capitolo (fatturato, interscambio con l'estero, etc.), anche la ricerca clinica ha un buon radicamento in Italia. I dati qui analizzati descrivono una mappatura di studi clinici multicentrici e ben relazionati con l'estero, che si avvantaggiano della rete ospedaliera italiana e dell'accesso universale alle cure del nostro Ssn (condizioni che non sono facili da ritrovare nel panorama internazionale sia europeo che transatlantico). Parallelamente a quanto osservato nel capitolo precedente, anche per la ricerca clinica si pone il problema di come dare continuità a questa realtà, evitando in primo luogo che si possa spegnere a causa della scarsità delle risorse e soprattutto della difficile fase riorganizzativa in cui è da tempo impegnato il Ssn con la sua rete ospedaliera. La ricerca clinica oncologica è quella che mostra più vitalità e presta eccellenze su cui focalizzare progetti di rilancio per il futuro. Ma anche il campo delle infezioni microbiche è promettente. Qui la ricerca italiana si era dimostrata, almeno sino al primo decennio degli anni Duemila, all'altezza di produrre importanti principi attivi innovativi. Revitalizzare la specializzazione sulle malattie infettive, e su quelle contigue di origine parassitaria, potrebbe aprire a ampi percorsi di sviluppo, alla luce della posizione geografica dell'Italia e della stagione epocale di grandi movimenti dei popoli e delle genti che si è ormai aperta. L'Italia potrebbe proporsi come partner dei Paesi nordafricani e subsahariani e la ricerca farmacologica inserirsi nel contesto di una cooperazione internazionale di alto profilo.

Questo capitolo è volto a fornire alcune informazioni sul contesto nel quale opera la ricerca clinica in Italia, quantificando e valutando alcuni dei principali aspetti e fornendo alcuni elementi per inquadrarla nel contesto globale in cui essa si inserisce.

Nel precedente capitolo si è avuto modo di analizzare come siano presenti in Italia le condizioni per fare del Paese un protagonista nel campo della ricerca di nuovi farmaci quali, ad esempio una ricerca accademica ed industriale di alto livello culturale, un sistema sanitario dotato di strutture di alto livello capillarmente diffuse e un mercato farmaceutico da decenni tra i maggiori a livello globale, anche se la sua importanza è in relativo ridimensionamento per via di meccanismi interni, quale il drastico taglio della spesa in termini storici e, per via del riassetto a livello mondiale, con la creazione quasi *ex novo* di rilevanti mercati nelle aree in rapido sviluppo.

Se si vuole meglio cogliere il senso di cosa rappresenti la ricerca clinica, appare utile soffermarsi sulla definizione di questo complesso di attività. Migliaia di farmaci sono oggi disponibili per quasi tutte le malattie e condizioni del corpo umano e un continuo progresso terapeutico ciclicamente rinnova ed adegua le possibilità di cura. Quello che potrebbe essere definito come il viaggio di un nuovo farmaco, o della nuova applicazione di un farmaco già in

uso, dalla provetta del bancone del laboratorio al banco della farmacia, è un percorso lungo che impiega mediamente non meno di dieci – dodici anni, ma che può arrivare anche a venti. Quando un nuovo potenziale farmaco viene scoperto occorre stabilire in che misura esso possa curare una determinata malattia, questo processo è definito ricerca preclinica e viene condotto *in vitro* e su modelli animali, al fine di comprenderne la capacità di agire sui *target* biologici validati, occorre individuare il suo meccanismo d'azione e stabilire quali siano le condizioni di sicurezza per l'uso del nuovo farmaco, attraverso studi di tossicità prolungati e condotti almeno su due specie animali.

Gli studi e le connesse sperimentazioni richiedono, mediamente, un arco di tempo di tre – quattro anni. Al termine di questa fase le conoscenze disponibili su una data nuova entità terapeutica devono essere sottoposte al giudizio delle agenzie nazionali o sovranazionali (le più note sono la FDA statunitense e la EMA europea) che possono, le sole, autorizzare il passaggio degli studi sull'uomo. Questi studi sono definiti studi clinici. Studi clinici accuratamente disegnati devono stabilire la reale efficacia del farmaco nel trattare o curare determinate patologie o condizioni e valutarne la sicurezza nelle condizioni d'uso prescelte. Se oggi vi è già una particolare sensibilità per gli aspetti etici degli studi sui modelli animali, ci si può rendere conto di come tali risvolti etici siano rilevanti per gli studi condotti sull'uomo. L'insieme delle norme legislative, delle regole poste dalle agenzie regolatorie e dei protocolli che gli sperimentatori devono seguire, hanno lo scopo di tutelare le persone che partecipano agli studi clinici, a cominciare dal fatto che coloro che vi partecipano siano in grado di dare il proprio consenso solo dopo aver compreso le implicazioni del trattamento che riceveranno. Altri rilevanti aspetti riguardano solitamente l'insieme delle tutele poste a protezione dei partecipanti, le modalità per affrontare gli eventuali eventi avversi e le metodologie per garantire l'affidabilità nella raccolta dei dati e nella loro elaborazione.

La classificazione degli studi clinici ne prevede la loro suddivisione in diverse fasi, secondo modelli differenti può essere divisa in cinque o quattro fasi distinte ad iniziare dalla prima somministrazione del farmaco sul volontario sano, per finire con gli studi di sorveglianza successivi all'immissione nel mercato ed al conseguente uso generalizzato del farmaco, in condizioni meno controllate di quelle in cui è avvenuto lo sviluppo clinico. I due modelli differiscono per il fatto che le fasi 0 e I possono essere considerate indipendentemente oppure come un'unica fase di primo impiego nell'uomo. Le caratteristiche principali di ogni fase degli studi clinici, sono riportate in tabella 1, qui di seguito vi è una sintetica descrizione:

- Fasi 0-I, sono arruolati negli studi piccoli gruppi di persone, solitamente di volontari sani, che non assumono altri farmaci. Gli studi hanno una durata che va da alcuni mesi a circa un anno, sono volti a stabilire l'assorbimento del farmaco, il metabolismo, l'escrezione e la sua durata d'azione. Inizialmente sono utilizzate basse dosi, che vengono via via aumentate al fine di determinare quale sia il *dose range* ottimale;
- Fase II, lo scopo principale è quello di capire come il farmaco agisca sulle persone che sono affette dalla patologia che si intende curare, a questo scopo sono arruolate alcune centinaia di pazienti in uno o più studi clinici, solitamente randomizzati e controllati, che possono implicare un confronto col placebo o con un trattamento standard esistente per la patologia che si intende curare. La durata di questa fase è mediamente di uno – due anni;

- Fase III, questa fase coinvolge un maggior numero di persone, solitamente almeno alcune migliaia, e per più lunghi periodi di tempo. A causa delle più ampie dimensioni, esso riflette con maggior aderenza la popolazione generale e include persone affette anche da altre patologie, rispetto a quella in studio, che assumono anche altri farmaci. Da questi studi vengono tratte in modo più chiaro le informazioni sull'uso del nuovo farmaco, che dovranno guidare i medici al suo utilizzo ottimale al momento dell'eventuale immissione in terapia. Questa fase ha una durata che mediamente può variare tra tre e cinque anni. Al termine di essa le agenzie preposte valutano la concessione dell'autorizzazione all'immissione nel mercato del nuovo farmaco. In questa fase può essere utile stabilire se e in che misura, il trattamento in studio può migliorare la sopravvivenza o la qualità della vita delle persone affette dalle patologie per cui il nuovo trattamento rappresenta potenzialmente una nuova terapia specifica o un notevole avanzamento terapeutico ed in questa ottica consentire un uso più generalizzato prima del termine canonico delle sperimentazioni. Un esempio di questo tipo di approccio si è avuto nei decenni scorsi quando, si ritiene, molti decessi correlati alla AIDS sono stati prevenuti rendendo accessibili i nuovi farmaci, per il suo trattamento, in una fase ancora iniziale degli studi di Fase III, la formale approvazione per l'uso specifico di questi farmaci è sopraggiunta in una fase successiva al completamento degli studi clinici previsti;
- Fase IV, questa fase è successiva all'approvazione dell'uso di un farmaco e alla sua introduzione generalizzata, e solitamente è sorretta da due necessità, (a) ampliare e consolidare le conoscenze sulle condizioni d'uso e di sicurezza, estendendo le conoscenze sull'uso di un dato farmaco in gruppi di pazienti che non erano stati inclusi negli studi originari e stabilendo meglio la sicurezza del farmaco, una volta che esso viene utilizzato da un più esteso numero di persone, in condizioni meno controllate rispetto a quelle degli studi clinici di Fase III; (b) studiare il farmaco per nuove indicazioni, in associazione con altri farmaci, con dosi che non erano state contemplate negli studi registrativi iniziali, in modo da estenderne l'uso a nuove patologie o in nuovi protocolli per quelle per cui era stato originariamente studiato e registrato per l'uso.

In generale, l'innovazione in campo farmaceutico se la osserviamo dal punto di vista delle aree terapeutiche e riferita al periodo compreso tra gli anni 1981 e 2013 attingendo al maggior *database* mondiale del settore, riguarda per i due terzi quattro indicazioni principali: le malattie infettive, le malattie cardiovascolari, l'oncologia e le malattie immunologiche. Altre quattro indicazioni danno conto di un quinto dei nuovi farmaci introdotti in terapia nello stesso periodo: le malattie metaboliche, quelle neurologiche, i disturbi psichiatrici, i farmaci per il dolore.

Con dinamiche diverse, all'interno del periodo considerato, che vedono i farmaci per le malattie oncologiche in continua ascesa, nel numero di nuovi farmaci introdotti in terapia e un declino dei nuovi farmaci per le malattie infettive, con l'eccezione di quelli destinati alla cura dell'AIDS e di altre malattie virali originati, in parte, anche essi dai progressi fatti nello studio delle terapie del virus HIV. L'offerta terapeutica sembra seguire in buona sostanza le necessità di nuovi e possibilmente più efficaci trattamenti considerando che, nei Paesi tradizionalmente definiti sviluppati e rapidamente in quelli di più recente sviluppo, le principali cause di morte sono rappresentate dalle malattie cardiovascolari in senso esteso, dai tumori e dalle malattie

delle basse vie respiratorie, patologie il cui sviluppo è in relazione a fattori legati ad uno stile di vita inadeguato dal punto vista della cura della salute (ad esempio fumo, obesità, diabete).

Inoltre vi è stato negli ultimi anni e continua tuttora, un rapido sviluppo di farmaci cosiddetti orfani, destinati alla cura delle malattie rare, così definite in quanto riguardano piccoli gruppi di pazienti (nell'Unione europea si definisce malattia rara una malattia che riguarda meno dello 0,05% della popolazione). Lo sviluppo di questi farmaci è interessante perché legato a due fattori, uno di tipo scientifico, dato che il progresso delle conoscenze ha consentito di identificare numerosi meccanismi fisio-patologici che sono alla base di diverse malattie rare, l'altro di tipo sociale rappresentato da una spiccata sensibilità per le esigenze di questi gruppi di pazienti, che ha fatto sì che si siano diffusi incentivi economici di vario tipo alla ricerca di questi farmaci, che si riflettono anche nella possibilità di ottenere, per i farmaci orfani, prezzi superiori alla media (l'altro campo dove è tradizionalmente possibile ottenere dei prezzi superiori alla media è quello oncologico).

All'interno di questo ordine di ragionamenti, si devono confrontare bisogni di cura delle persone, processi di ricerca di nuovi farmaci, esigenze di controllo degli investimenti nel settore della ricerca farmaceutica, va inquadrato il problema della durata degli studi clinici.

Nella tabella n. 1, tale durata è stata schematizzata per linee generali, ma in realtà tale velocità varia al variare della classe terapeutica del nuovo farmaco in studio. La durata è massima nel caso dei farmaci per il sistema nervoso centrale, dove in media raggiunge dieci anni, e minima nel caso dei farmaci destinati alla cura dell'AIDS e di altre infezioni virali, dove in media è di cinque anni. Per quanto riguarda le altre classi terapeutiche, quali, ad esempio, antineoplastici e farmaci cardiovascolari, la durata media degli studi clinici è di poco inferiore agli otto anni.

La lunga durata degli studi clinici e il loro altissimo costo fanno parte di quell'insieme di fattori che nello scorso decennio hanno concorso a rallentare l'innovazione in campo farmaceutico, dopo il rapido progresso verificatosi intorno alla metà degli anni Novanta dello scorso secolo. Tra gli altri fattori sono annoverati la diffusione dei farmaci generici, con la conseguente riduzione dei prezzi, a loro volta messi sotto pressione dalle Istituzioni che nei diversi Paesi rimborsano le cure (agenzie, governi, assicurazioni). Nel caso dei farmaci più nuovi, ha influito sulla velocità e sul costo dell'innovazione anche la crescita degli adempimenti regolatori e la loro pervasività.

Diversi studi hanno sottolineato la continua crescita dei costi della ricerca di nuovi farmaci, approdati, secondo le analisi più accreditate a circa 900 milioni di dollari Usa per farmaco approvato (il cui costo è ovviamente di norma superiore a quello di un farmaco non approvato, dato che percorrendo tutto l'iter previsto ingloba maggiori costi). All'interno di questa dinamica nel corso degli ultimi decenni vi è un continuo incremento della percentuale del costo degli studi clinici. Il loro costo negli anni Settanta e Ottanta non eccedeva quello degli studi chimici e della sperimentazione animale, mentre più recentemente il costo degli studi clinici è stimato essere pari all'80% del costo dello sviluppo di un nuovo farmaco, con una tendenza continua alla crescita.

Permangono quindi i dubbi che il processo di ricerca e sviluppo in questo campo sia in grado di generare innovazioni tali da garantire la sostenibilità dei costi. In modo schematico, i fattori che vengono valutati per decidere lo sviluppo di un nuovo farmaco sono: le opportunità di mercato incluse le potenzialità di rimborso delle nuove cure e la competizione in una data area terapeutica; lo sfruttamento di nuovi *target* reso possibile dalle nuove conoscenze scientifiche; i possibili ostacoli nella via dello sviluppo di un nuovo farmaco. A questo riguardo viene ad esempio citato come l'oncologia e i disturbi psichiatrici siano aree in cui vi è una forte necessità di nuove cure efficaci. Ma mentre in campo oncologico vi è una forte spinta che arriva dalla ricerca di base, che identifica sempre più meccanismi e nuovi *target* per i farmaci col sostegno di un ambiente favorevole a riconoscere prezzi di rimborso remunerativi, questo non avviene nel campo dei disturbi psichiatrici, dove la fase di approvazione richiede studi clinici lunghi e costosi, con protocolli complessi. L'accesso al mercato può essere complicato anche dal vasto numero di terapie già presenti e dall'agguerrita presenza di prodotti generici (anche se ovviamente non perfettamente equivalenti ai prodotti innovativi).

Le malattie neuropsichiatriche - si pensi alla malattia di Alzheimer, alla depressione, ai disturbi psicotici - sono aree con una enorme necessità di trattamenti innovativi, la cui mancanza genera enormi costi sociali, valutati ad esempio negli Usa in 200 miliardi di dollari all'anno. Lo stesso ragionamento vale per le infezioni batteriche, un campo questo dove, nel tempo, si sono accumulate le conseguenze dell'uso degli antibiotici precedenti, in termini di antibiotico-resistenze. Un sostanziale abbandono di questa area terapeutica sta creando una vera emergenza per la mancanza di nuove cure.

In questo quadro vanno ripensate le strategie che sottostanno all'innovazione in campo farmaceutico, il ruolo della ricerca di base e accademica nel raccordarsi ai soggetti che poi portano sul mercato le nuove cure. Su questo quadro si innestano le discussioni sui processi di disintegrazione verticale, sulla separazione delle funzioni (ricerca, sviluppo, produzione, marketing) per arrivare a separare anche la remunerazione degli investimenti fatti in innovazione farmaceutica dalla remunerazione degli altri servizi lungo la filiera (su questo tema si veda anche il contributo di Edwin Morley Fletcher e Ludovica Durst).

L'Italia nel contesto internazionale

Una valutazione del complesso di attività che riguarda gli studi clinici, come sono stati definiti, si può effettuare attraverso le due principali banche dati relative ad essi che sono: *The European Union Clinical Trials Register*, database dell'Unione Europea e dell'Area Economica Europea; *ClinicalTrials.gov*, a cura del *U.S. National Institutes of Health* (NIH), database degli USA.

Per gli attuali standard e al fine di preservare la tracciabilità e la validità di uno studio clinico, anche in un'area al di fuori di quella in cui esso viene condotto, è oggi buona norma procedere alla sua registrazione nei diversi database. Questo consente di poter accedere facilmente ad un insieme molto vasto di informazioni disponibili a tutti, utili per seguire la storia di un dato studio o di un insieme di studi su dati farmaci o su tecnologie legate alla salute ed alla cura delle malattie. I dati ricavabili dalle due fonti citate, possono fornire una misura dell'ampiezza e dell'incidenza della ricerca clinica italiana nel contesto dell'Unione europea e in uno anche

più ampio, di confronto con Paesi extra-UE come la Svizzera e gli USA, entrambi, anche se con diverso peso, molto importanti nel campo della ricerca farmaceutica.

Il primo confronto è riassunto in tabella 2, dove sono riportati undici Paesi europei nei quali le dimensioni della ricerca clinica appaiono maggiormente rilevanti. I dati della tabella 2 sono ricavati dallo *European Union Clinical Trials Register*, comprendono tutti gli studi registrati negli anni che vanno dal 2010 al 2014 in qualunque stato si trovassero (ad esempio, completato o non completato), e includono tutte le diverse condizioni previste (ad esempio, malattie rare, studi in ambito pediatrico, etc.).

Il database europeo utilizza un modello di classificazione degli studi in quattro fasi (I, II, III e IV) e non consente una classificazione immediata della fonte di finanziamento degli studi clinici per grandi blocchi (dato disponibile solo nella scheda di ogni singolo studio). In questa fase non si è potuto valutare l'incidenza dei diversi tipi di sponsor degli studi (ad esempio industria, università, etc.). Esiste un limite relativo ai dati riguardanti la Francia che sono sottostimati per un *bias* nella raccolta dei dati del quale non si è potuto appurare la causa. Nonostante l'imprecisione del dato francese nella ricerca clinica, l'importanza dell'apporto francese alla ricerca clinica emerge nei dati del registro statunitense (cfr. infra).

Le prime due Fasi (0 e I) sono quelle più vicine allo sviluppo della innovazione; le successive fasi II e III devono dimostrare l'effettiva efficacia e sicurezza del trattamento proposto e richiedono una produzione di dati chiara e affidabile su cui basare il futuro utilizzo. Infine, la fase IV contiene, in linea di principio, meno innovazione e più osservazione e può essere anche il mezzo per estendere l'uso di un nuovo trattamento a centri clinici non coinvolti nelle sperimentazioni delle fasi precedenti.

Il Paese europeo dove viene condotto il maggior numero di studi clinici è la Germania, che risulta essere primo anche per numero di studi clinici di fase II e di fase III; il Regno Unito condivide il primato con un totale di poco inferiore, ma con il maggior numero di studi di fase I e di fase IV. Da segnalare come la Spagna, nei cinque anni considerati, occupi la seconda posizione per numero di studi clinici di fase III. Al di fuori dei Paesi col maggior peso demografico, emerge un gruppo di Paesi di più ridotte dimensioni che mostrano una spiccata specializzazione nel settore farmaceutico, nell'ordine: Danimarca, Belgio, Austria, Svezia e Paesi Bassi. La loro importanza emerge nella seconda parte della tabella dove è riportato il numero di studi clinici di una data fase (o il totale di essi) per centomila abitanti. Tale numero è superiore a venti studi clinici per ogni centomila abitanti (nei cinque anni dal 2010 al 2014) in Danimarca, Belgio e Austria, e compreso tra dieci e venti studi clinici ogni centomila abitanti per Svezia e Paesi Bassi.

L'Italia pur non occupando posizioni di vertice in questo contesto, svolge un ruolo adeguato alle sue dimensioni con un numero di studi clinici registrati pari a 3138 e una incidenza di 5,3 studi clinici ogni centomila abitanti (la Germania ha un'incidenza di 5,5 e il Regno Unito di 6,2). L'incidenza degli studi di fase III, pari a 2,6 ogni centomila abitanti, è comparabile con quello di Germania e Regno Unito.

Germania e Regno Unito sono sedi storiche dello sviluppo dell'industria farmaceutica mondiale e tuttora sedi di alcune grandi multinazionali del settore. Ospitano una vivace industria farmaceutica di medie dimensioni, saldamente radicata sul territorio ma anche attiva a livello internazionale. Questo retroterra di imprese farmaceutiche è carente nella realtà italiana, nè si ha notizia di particolari iniziative sviluppatesi nel tempo, a livello nazionale, per favorire ed attrarre lo svolgimento di studi clinici nel nostro Paese. Con ogni probabilità si può ritenere che i buoni risultati ottenuti sin qui siano frutto di altri fattori, quali l'elevato livello culturale e scientifico, la partecipazione delle strutture ospedaliere che sono sede di studi clinici, la copertura universale che sinora è stata garantita dal Sistema sanitario nazionale.

In tabella 3 sono riportati i dati tratti dal database *ClinicalTrials.gov*. I dati sono stati raccolti con lo stesso criterio dei precedenti, includendovi tutti gli studi registrati negli anni che vanno dal 2010 al 2014, in qualunque stato si trovassero (ad esempio, con o senza risultati finali), e comprendono tutte le diverse condizioni di genere ed età. A differenza della elaborazione sui dati europei, non è presente il *bias* sui dati relativi alla Francia; inoltre è stato possibile rilevare per aggregati la fonte di finanziamento, raggruppata in tre categorie: industria, altri (università, organizzazioni sanitarie o filantropiche, individui o investitori non qualificabili come industria), NIH. Quest'ultima aggrega finanziamenti provenienti o direttamente dal NIH Us o da altre Agenzie Federali facenti sempre capo agli Us. Tracciare i finanziamenti di natura pubblica permette di valutare l'importanza che ha lo stimolo pubblico per l'attività di farmaceutica negli Stati Uniti. Quando il finanziamento pubblico Us sostiene progetti extra Us, lo si può considerare un indice della qualità dell'attività di ricerca .

Il modello di classificazione utilizzato in questo caso è a cinque stadi, nel quale la fase 0 è separata dalla Fase I. I dati coprono anche la Svizzera (non rilevata nel database europeo) altro Paese di fondamentale importanza storica e corrente per l'industria farmaceutica. Nel confronto non sono stati inclusi (per incompletezza del *dataset*) alcuni Paesi, segnatamente Cina, India, Brasile, che in questo momento condividono alcune condizioni favorevoli: una dimensione del mercato farmaceutico crescente e ormai rilevantissima sul mercato globale, un'industria chimico-farmaceutica in rapida crescita che insidia quella dei Paesi a più antico sviluppo in diversi campi, una politica governativa attenta a promuovere un rapido sviluppo della ricerca nel settore. Da un punto di vista metodologico va, infine, sottolineato che la coincidenza delle evidenze della tabella 2 e della tabella 3 è una conferma della validità delle due fonti di dati utilizzate.

Da una prima analisi dei dati riportati in tabella 3 emerge che gli studi clinici di fase 0 sono molto più frequenti negli USA rispetto all'Europa e sono scarsamente condotti in Italia. Emerge anche che si tratta di un'attività, prossima alla nascita dell'innovazione, che è finanziariamente sostenuta in prevalenza da fonti diverse dall'industria e che negli USA si avvale di un robusto sostegno pubblico. Considerazioni simili valgono per gli studi di fase I, con l'importante differenza dell'entrata massiccia del finanziamento dell'industria.

L'Italia pesa per circa il 10% sul totale degli studi clinici condotti nei primi undici Paesi della UE. La sua incidenza è fortemente sottodimensionata nelle prime due fasi 0 e I, mentre la si può ritenere soddisfacente nelle fasi successive II e III. Si confermano così le considerazioni fatte a questo proposito nell'analisi relativa ai dati del registro europeo degli studi clinici. L'Italia occupa una posizione a ridosso di Germania, Regno Unito e Francia, anche se va

osservato come condivida grossomodo la posizione della Spagna, Paese sinora di non grande tradizione in campo farmaceutico, ma dotatosi nell'ultimo decennio di politiche di forte sostegno alla ricerca. Si conferma anche l'importanza di Belgio, Paesi Bassi, Danimarca, Svezia e Austria, anche questi Paesi con lunga tradizione di industria farmaceutica e con percentuali di Pil dedicate alla farmaceutica più elevate di quelle italiane.

Un approfondimento meriterebbe la vastità del finanziamento alla ricerca clinica fornito dalle Agenzie Governative statunitensi. Come riportato in tabella 3, sono oltre quattromila gli studi finanziati dalle Agenzie. Non ignorando gli storici problemi di accesso alle cure negli USA, si deve riconoscere che in questo Paese si è sviluppato un modello di continuo sostegno alla ricerca ed allo sviluppo di nuovi farmaci. Il modello europeo ha, invece, perseguito in via prioritaria la creazione di sistemi sanitari universali e facilmente accessibili ai cittadini. Due impostazioni dietro le quali si riconoscono anche le diverse radici culturali e politiche.

La ricerca clinica in Italia

Dopo aver tratteggiato le dimensioni che ha la ricerca clinica nel contesto globale e aver cercato di dare una misura del peso italiano in questo settore, è utile esaminare più dettagliatamente la sua articolazione.

I dati sono di fonte Aifa, sia quelli dei rapporti annuali che quelli del *database* istituzionale. Gli ultimi dati pubblici sono relativi all'andamento degli studi clinici nell'anno 2013. Nel 2008 erano stati registrati in Italia 880 studi clinici che si sono ridotti a 583 nel 2013, tornando al livello del 2003 (568). La contrazione non è un fenomeno solo italiano: se la quota italiana degli studi clinici in Europa si è mantenuta costante nel quinquennio 2009-2013, questo fa presumere un rallentamento di tutto il continente.

Per quanto riguarda la distribuzione degli studi clinici per fase, per il quinquennio 2009-2013 i dati in tabella 4 mostrano come le due fasi centrali, Fase II e Fase III, assommino costantemente a circa l'80%; si riconosce anche una tendenza alla crescita degli studi di Fase I e una tendenza al calo di quelli di Fase IV. Sulla crescita dei primi si può osservare che potrebbe trattarsi di un fenomeno positivo, che indica una maggiore vicinanza alla ideazione delle nuove cure e anche una maggiore capacità di condurre la ricerca (all'inizio deve essere ancora maggiore la capacità di cogliere e interpretare correttamente i dati che scaturiscono dalla sperimentazione).

Uno studio clinico, a seconda che venga condotto in uno o più centri e in uno o più Paesi, può schematicamente essere classificato come multicentrico quando è condotto in diversi centri clinici, oppure monocentrico se è condotto presso un unico centro. Gli studi multicentrici sono poi classificati in nazionali o internazionali a seconda che si svolgano in uno o più Paesi. Se si guarda ai dati relativi all'Italia per l'anno 2013, si osserva come la prima tipologia di studio clinico sia relativa a studi multicentrici internazionali, il 65,3% del totale, seguita dagli studi multicentrici nazionali, 13,%, e subito dopo da studi monocentrici nazionali, 10,5%, e da studi multicentrici di cui non è specificato il carattere (nazionale o internazionale). La ricerca clinica italiana appare operare ben inserita nel contesto del sistema internazionale della ricerca clinica.

L'analisi della tipologia dei pazienti coinvolti negli studi clinici italiani, per il 2013, mostra come circa il 90% riguardi indifferentemente pazienti di entrambi i generi, mentre circa il 10% si concentri su un solo genere, con una leggera predominanza del femminile. Un altro aspetto della tipologia delle persone coinvolte negli studi clinici in Italia riguarda l'età: la maggior parte (517 pari al 88,7%) si concentra sugli adulti (dai 18 ai 64 anni di età), gli anziani (di età superiore ai 64 anni) sono inclusi in un ampio numero di studi (449 pari al 77,0%), mentre è rilevante (82 studi pari al 14,1%) il numero di studi che riguardano i minori (con età inferiore ai 18 anni).

Nel corso del 2013, nei 583 studi clinici condotti nel nostro Paese sono stati sperimentati soprattutto farmaci a base di principi attivi di natura chimica (401 studi pari al 68,8%), seguiti dagli studi incentrati su principi attivi biologici o derivati da procedimenti biotecnologici (172 studi, pari al 29,5%); la terza tipologia è rappresentata dai cosiddetti ATMP, acronimo di *Advanced Therapy Medicinal Products*, farmaci che comportano l'impiego di terapie geniche o cellulari (6 studi, pari al 1,0 %); la rimanente parte (4 studi, pari al 0,7%) non è specificata. Un capitolo di crescente importanza nella ricerca farmaceutica riguarda la terapia delle malattie rare. Anche in questo particolare segmento la ricerca clinica italiana è presente in modo significativo: nel corso del 2013 sono stati autorizzati 117 studi clinici (pari al 20,1% del totale), con una distribuzione nelle diverse fasi che rimarca una più alta percentuale soprattutto negli studi di Fase I (17,1% nel caso delle malattie rare, contro il 11,7% generale).

Nella valutazione della qualità della ricerca sono generalmente considerati tre aspetti: (a) se lo studio è controllato, ossia se il trattamento sotto analisi sia paragonato a un altro trattamento o al placebo; (b) se lo studio è randomizzato, che significa che ogni soggetto ammesso allo studio è assegnato al gruppo dei trattati o a quello di confronto in modo casuale; (c) se lo studio è doppio cieco, ossia se sperimentatore clinico e soggetto sotto ammesso allo studio non conoscono a quale gruppo quest'ultimo appartenga; (d) singolo cieco, se solo il soggetto ammesso allo studio ignora a quale gruppo appartenga, fatto invece noto allo sperimentatore. Se si analizza come questi aspetti siano presenti negli studi clinici condotti in Italia nel corso del 2013, emerge che essi sono: di tipo controllato nel 67,4% dei casi; randomizzato nel 67,8% dei casi; in cieco nel 43,8% del totale. Se ne può dedurre che la maggior parte degli studi condotti sono stati disegnati secondo i migliori standard condivisi a livello internazionale e questo è coerente col fatto che gli studi multicentrici internazionali siano di gran lunga la più alta percentuale (il 65,3%) degli studi condotti.

Sempre con riferimento al 2013, in termini di finalità degli studi clinici emerge come siano largamente prevalenti sicurezza e efficacia (nel 90% dei casi), seguite da terapia e farmacocinetica (circa il 50% degli studi), e poi farmacodinamica, farmacogenomica e nesso dose-risposta (tutte e tre superiori al 10%).

I promotori degli studi clinici possono essere suddivisi in organizzazioni di tipo profit - nelle quali sono comprese le imprese farmaceutiche - e organizzazioni di tipo no profit. La riduzione del numero di studi clinici avvenuta dal 2009 al 2013, passati da 761 a 583, non ha riguardato il numero di studi sostenuti da promotori di tipo profit, che erano 443 nel 2009 e sono stati 444 nel 2013. La riduzione si è concentrata nel numero degli studi sostenuti da organizzazioni di tipo no profit, passati dai 318 del 2009 ai 139 del 2013. Per effetto di questa evoluzione, l'incidenza di studi promossi da organizzazioni di tipo commerciale è passata da poco più del 50% del 2009 a oltre il 75% del 2013.

Per quanto riguarda gli sponsor, per l'anno 2013 non è possibile una risposta esaustiva, perché non sono più elencati nel rapporto annuale dell'Aifa. Nei rapporti degli anni precedenti sono riportati i nomi delle singole imprese e degli enti no profit che hanno promosso studi clinici. Nel 2009 e 2010 tra gli sponsor profit compaiono in larga misura imprese non italiane (le principali multinazionali mondiali), mentre resta limitata la partecipazione delle italiane. Si registra una crescita dell'interesse di imprese estere a investire per effettuare ricerche in Italia e questo è senza dubbio un dato positivo, mentre bisognerebbe verificare le cause della marcata diminuzione degli studi sostenuti da organizzazioni no profit. Si tratta probabilmente dell'effetto delle ristrettezze dei bilanci pubblici che coinvolgono aziende sanitarie, ospedali, policlinici universitari.

Dall'esame della tabelle 5 e 6 è possibile capire quale sia il tipo di specializzazione della ricerca clinica in Italia. Si fa riferimento alla classificazione detta ATC, il sistema più diffuso di classificazione anatomico, terapeutico e chimico (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*).

Dalla tabella 5 si evince come la prima specializzazione della ricerca clinica italiana sia di gran lunga in campo oncologico, seguita da quella sui farmaci dell'apparato cardiovascolare e nervoso. Con percentuali via via minori (pari o inferiori al 5 per cento del totale) si trovano: sangue e sistema emopoietico, apparato gastrointestinale e metabolismo, apparato respiratorio, sistema muscolo-scheletrico, infezioni virali, sistema immunitario e patologie oculari. L'incidenza degli studi clinici riflette grossomodo il *ranking* della spesa per farmaci per lo stesso tipo di ATC.

La tabella 6 mostra come nelle tre prime fasi della ricerca vi sia una netta preponderanza di studi in campo oncologico, che restano ben presenti anche negli studi di Fase IV. In Fase I e Fase II la quasi totalità degli studi riguarda il campo oncologico. Sono l'80% degli studi di Fase I, il 68% degli studi di Fase II, il 40% degli studi di Fase III e il 14% degli studi di Fase IV.

L'ultimo aspetto riguarda la localizzazione degli studi clinici. Informazioni sono disponibili per il 2012, poiché nell'ultimo rapporto pubblicato dall'Aifa non compare più il tipo di struttura ospitante e la distribuzione regionale delle strutture.

La ricerca clinica italiana sembra avere una ampia localizzazione nelle strutture sanitarie del Paese, a iniziare da quelle che sono istituzionalmente preposte alla ricerca: l'insieme delle strutture ospedaliero-universitarie, nelle diverse tipologie con le quali sono presenti sul territorio (aziende ospedaliere universitarie, policlinici, etc.), gli IRCCS sia pubblici sia privati, gli ospedali pubblici e privati, i centri privati riconosciuti idonei alla sperimentazione, gli Enti di ricerca.

Le ricerche di Fase I si concentrano soprattutto nei centri universitari e negli IRCCS, dove per contro è bassa l'incidenza degli studi di Fase IV. Le ricerche di Fase II e Fase III sono distribuite in modo grossomodo uniforme. Gli studi clinici sono per lo più condotti nelle strutture del Centro-Nord. È la Lombardia a detenere (55%) il primato, seguita dal Lazio (37%), dall'Emilia-Romagna (34%), dalla Toscana (31%). Percentuali inferiori si riscontrano in Veneto (22%), Piemonte (20%), Sicilia (18%), Campania (18%) e Liguria (17%). Le prime dieci strutture per numero di studi clinici sono localizzate nelle città di Pisa, Milano, Bologna,

Roma, Firenze, Genova e Verona. Sette dei primi dieci centri coordinatori di studi clinici sono aziende ospedaliere o policlinici universitari, gli altri tre sono IRCCS.

Conclusioni

La ricerca clinica farmaceutica italiana è una realtà concreta e una risorsa di qualità, ben inserita nel contesto internazionale. La maggior parte degli studi condotti in Italia sono studi multicentrici internazionali.

L'Italia è specializzata soprattutto in campo oncologico Fasi I e II, con un ruolo importante svolto da ospedali-universitari e IRCCS. Questa vocazione va mantenuta e rinforzata facendo leva sulle realtà migliori già esistenti.

È ipotizzabile che le capacità già presenti nell'oncologia possano essere estese ad altre aree, come quelle dei farmaci cardiovascolari, del sistema nervoso centrale e delle infezioni microbiche, per le quali si prevede un aumento costante del fabbisogno terapeutico nei prossimi anni. In particolare, nel campo delle infezioni microbiche la ricerca italiana si era dimostrata, almeno sino al primo decennio degli anni Duemila, all'altezza di produrre numerosi principi attivi innovativi.

Revitalizzare la specializzazione sulle malattie infettive, e su quelle contigue di origine parassitaria, potrebbe avere una natura strategica, alla luce della posizione geografica dell'Italia e della stagione epocale di grandi movimenti dei popoli e delle genti che si è ormai aperta. L'Italia potrebbe proporsi come partner dei Paesi nordafricani e subsahariani e la ricerca farmacologica inserirsi nel contesto di una cooperazione internazionale di alto profilo.

Agenda:

- 1) *Per rendere selettivi incentivi e stimoli alla R&S (cfr. Firpo-Bonaretti) è necessario innestarli su una visione a lungo termine. Selettività e visione si sorreggono a vicenda*
- 2) *Quale può essere una visione a lungo termine per l'Italia? È una domanda da porsi, perché la risposta deve orientare le strategie e le scelte operative*
- 3) *La mappatura delle eccellenze attuali (per ambito e per organizzazione/struttura di riferimento) costituisce un sicuro punto di partenza per evitare finanziamenti "a pioggia"*
- 4) *La ricerca clinica oncologica è quella che oggi mostra più vitalità e può prestare eccellenze su cui focalizzare progetti di rilancio per il futuro e a cui indirizzare gli strumenti di incentivazione e sostegno predisposti dal Ministero dello Sviluppo Economico*
- 5) *Ma anche il campo delle infezioni microbiche è promettente. Qui la ricerca italiana si era dimostrata, almeno sino al primo decennio degli anni Duemila, all'altezza di produrre importanti principi attivi innovativi. Revitalizzare la specializzazione sulle malattie infettive, e su quelle contigue di origine parassitaria, potrebbe aprire a ampi percorsi di sviluppo, alla luce della posizione geografica dell'Italia e della stagione epocale di grandi movimenti dei popoli e delle genti che si è ormai aperta*
- 6) *L'Italia potrebbe proporsi come partner dei Paesi nordafricani e subsahariani e la ricerca farmacologica inserirsi nel contesto di una cooperazione internazionale di alto profilo. L'Italia potrebbe essere capofila di progetti europei*
- 7) *Inoltre, in questi due ambiti la R&S già avviene all'interno di progetti multicentrici che si avvantaggiano di finanziamenti provenienti da più Paesi compresi gli Stati Uniti. Disegnare progetti industriali a lungo termine su queste ampie aree aiuterebbe ad acquisire risorse finanziarie da altre fonti, a vantaggio anche della rete ospedaliera dove le cliniche si svolgono.*
- 8) *La ricerca clinica italiana e il capitale umano diffuso negli ospedali del Ssn potrebbero esser la base per partenariati con soggetti industriali promotori di sperimentazioni farmaceutiche, destinatari del credito di imposta e del Patent Box*

Tabella 1

	n. Pazienti	Tipo di studio	Obiettivi	Durata	Costo indicativo	Percentuale di successi attesa
Fase 0	10-15 volontari sani	In aperto, dosi sub-terapeutiche	Prima volta nell'uomo, studio di farmacocinetica e farmacodinamica: Studio di assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione, conferma delle possibili azioni nella patologia data, prima valutazione di efficacia	1-3 mesi	2 mil	-
Fase I	20-100 volontari sani Pazienti con patologie avanzate	In aperto	Valutazione di sicurezza e tollerabilità, identificazione delle dosi, una parte degli effetti avversi possono non essere identificati a causa del campione ristretto	6-12 mesi	10 mil.	50%
Fase II	100-500 pazienti affetti dalla patologia che si intende trattare	Randomizzato, controllato, eventualmente contro placebo, anche in doppio cieco	Valutazione dell'efficacia e del dosaggio, ulteriori acquisizioni sulla sicurezza	1-2 anni	20 mil.	30%
Fase III	800-3000 pazienti affetti dalla patologia che si intende trattare	Randomizzato, controllato, eventualmente contro trattamento di riferimento o placebo, anche in doppio cieco	Conferma dell'efficacia e del dosaggio e degli effetti collaterali in una popolazione più ampia, acquisizione definitiva delle condizioni d'uso	3-5 anni	50-100 mil.	25-40%
Fase IV	Molte migliaia di pazienti che ricevono un trattamento approvato dalle agenzie regolatorie	In aperto o randomizzato, controllato, eventualmente contro placebo, anche in doppio cieco	Ampliamento della conoscenza delle condizioni d'uso, estensione delle indicazioni, approfondimento della conoscenza delle condizioni di rischio e degli effetti collaterali, interazioni con altri farmaci, aderenza alla terapia	Idealmente può accompagnare tutto il ciclo di vita di un farmaco	-	-

Fonte: elaborazione degli autori

Tabella 2

	Austria	Belgio	Danimarca	Francia	Germania	Italia	Paesi Bassi	Polonia	Uk	Spagna	Svezia
Fase I	44	111	40	64	213	88	118	59	234	148	43
Fase II	508	809	399	367	1708	1145	716	377	1460	1274	465
Fase III	889	1213	634	524	2087	1531	948	754	1627	1864	771
Fase IV	266	275	260	90	410	374	464	59	621	554	203
totale	1707	2408	1333	1045	4418	3138	2246	1249	3942	3840	1482
popolazione	8408	11095	5580	65288	80328	59394	16730	38538	63495	46818	9483
Fase I NS/Ab	0,5	1,0	0,7	0,1	0,3	0,1	0,7	0,2	0,4	0,3	0,5
Fase II NS/Ab	6,0	7,3	7,2	0,6	2,1	1,9	4,3	1,0	2,3	2,7	4,9
Fase III NS/Ab	10,6	10,9	11,4	0,8	2,6	2,6	5,7	2,0	2,6	4,0	8,1
Fase IV NS/Ab	3,2	2,5	4,7	0,1	0,5	0,6	2,8	0,2	1,0	1,2	2,1
totale NS/Ab	20,3	21,7	23,9	1,6	5,5	5,3	13,4	3,2	6,2	8,2	15,6

*Nota: il dato della popolazione è riportato in migliaia; NS/Ab indica il numero di studi clinici per centomila abitanti in una data fase
Fonte: elaborazione degli autori su dati presenti nel sito <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>*

Tabella 3

	fase 0			fase I			fase II			fase III			fase IV			totale
	<i>ind.</i>	<i>altri</i>	<i>nih</i>													
Austria	0	0	0	81	25	0	265	83	0	494	73	0	82	97	0	1200
Belgio	8	4	0	373	42	0	555	142	0	825	103	0	147	111	0	2310
Danimarca	3	26	0	75	53	0	231	140	1	403	91	2	85	174	0	1284
Francia	3	19	0	447	173	1	894	507	9	1161	460	4	203	249	0	4130
Germania	4	17	0	756	122	0	1229	338	3	1428	239	5	1766	382	5	6294
Italia	0	11	0	189	74	0	690	333	4	991	302	4	180	319	23	3120
Paesi Bassi	4	4	0	325	64	1	423	166	2	645	140	0	128	133	0	2035
Polonia	2	2	0	68	10	0	519	28	1	991	41	1	114	49	0	1826
Regno Unito	8	29	0	853	194	5	913	308	12	1096	165	8	225	191	0	4007
Spagna	2	14	0	307	99	1	770	248	4	1102	201	5	234	218	0	3205
Svezia	4	8	0	106	43	0	267	124	1	481	82	0	100	60	0	1276
Svizzera	1	11	0	114	75	3	187	119	10	304	73	5	79	130	0	1111
Usa	76	330	122	4302	1885	1465	4604	2571	1919	2874	698	545	1224	1142	276	24033
UE-11	38	134	0	3580	899	8	6756	2417	37	9617	1897	29	3264	1983	28	30687

Fonte: elaborazione degli autori su dati presenti nel sito <https://clinicaltrials.gov>

Tabella 4

	2009-2013 n. di studi (% sul totale)	2009 n. di studi (% sul totale)	2013 n. di studi (% sul totale)
Fase I	251 (7,4)	43 (5,7)	68 (11,7)
Fase II	1245 (36,8)	284 (37,3)	192 (32,9)
Fase III	1442 (42,6)	300 (39,4)	267 (45,8)
Fase IV	430 (12,7)	127 (16,7)	55 (9,4)
Bioeq/Biod	19 (0,6)	7 (0,9)	1 (0,2)

Fonte: elaborazione degli autori su dati Aifa ("La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 13° Rapporto Nazionale 2014")

Tabella 5

	numero di studi (% su totale)	% su spesa pubblica per farmaci (posizione)	
1	Antineoplastici e immunomodulatori	204 (35)	18,1 (2)
2	Apparato cardiovascolare	50 (8,6)	19,3 (1)
3	Sistema nervoso	40 (6,9)	9,9 (5)
4	Sangue e sistema emopoietico	30 (5,1)	8,9 (6)
5	Apparato gastrointestinale e metabolismo	29 (5,0)	12,7 (3)
6	Apparato respiratorio	38 (4,8)	5,5 (7)
7	Sistema Muscolo-scheletrico	27 (4,6)	2,8 (9)
8	Infezioni virali	24 (4,1)	> 10
9	Sistema immunitario	22 (3,8)	>10
10	Patologie oculari	21 (3,6)	>10

Fonte: elaborazione degli autori su dati Aifa ("La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 13° Rapporto Nazionale 2014")

Tabella 6

		numero di studi Fase I	numero di studi Fase II	numero di studi Fase III	numero di studi Fase IV
1	Antineoplastici e immunomodulatori	37	89	78	9
2	Antimicrobici per uso sistemico	1	7	34	7
3	Sistema nervoso	0	4	12	13
4	Sangue e sistema emopoietico	2	2	10	7
5	Apparato gastrointestinale e metabolismo	0	4	8	6
6	Ormoni, esclusi sessuali	3	2	7	0
7	Sistema cardiovascolare	0	4	5	0
8	altro	3	18	35	24
	totale	46	130	189	65

Fonte: elaborazione degli autori su dati Aifa (*“La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 13° Rapporto Nazionale 2014”*)

Bibliografia

Carai M.A.M., G. Colombo, La ricerca di Base, in La Sanità in Italia, a cura di De Vincenti C., Finocchi Ghersi R., Tardiola A., Società Editrice il Mulino, Bologna, 2011, pp.319-335

Kinch M.S., Merkel J., Umlauf S. Trends in pharmaceutical targeting of clinical indications: 1930-2013, Drug Discovery Today, 19:1682-1685, 2014

Munos B., Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. Nat. Rev. Drug Discov. 8:959-968, 2009

Kaitin K.J., DiMasi J.A. Pharmaceutical innovation in the 21st Century: New Drug Approvals in the First Decade, 2000-2009. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 89:183-188, 2011

DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. Journal of Health Economics, 22:151-185, 2003

Lawrence R. New opportunities in Asia: a focus on India e China. , Drug Discovery Today, 10:89-91, 2005

Eurostat: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/R_%26_D_expenditure consultata il 2 giugno 2015

La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 13° Rapporto Nazionale 2014. Agenzia Italiana del Farmaco. Roma. 2014

La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 10° Rapporto Nazionale 2011. Agenzia Italiana del Farmaco. Roma. 2011

La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 9° Rapporto Nazionale 2010. Agenzia Italiana del Farmaco. Roma. 2010

La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 12° Rapporto Nazionale 2014. Agenzia Italiana del Farmaco. Roma. 2013

Akil H., Brenner S., Kandel E., Kendler K.S., King M.C., Scolnick E., Watson J.D., Zoghbi H.Y. The Future of Psychiatric Research: Genomes and Neural Circuits. Science, 327:1580-1581, 2010

Science 26 March 2010: 1580-1581. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 74:417-433, 2010.

LE RIFORME DELLA GOVERNANCE DELLA SPESA FARMACEUTICA DAL 2000 A OGGI

Nicola C. Salerno

Sommario:

Dal 2000 a oggi l'impianto di governance della spesa farmaceutica è cambiato molto. A fine anni '90 la farmaceutica era quasi del tutto sguarnita di regolazione. La governance confermava la spesa storica con in più, quando le condizioni lo permettevano, un trascinarsi positivo o, in caso di necessità, interventi drastici di compressione il cui esempio più lampante è arrivato nella fase di preparazione della finanza pubblica per l'ingresso nell'Euro (prima metà degli anni Novanta). I progressi compiuti non devono, però, fare ignorare le criticità che ancora persistono. Soprattutto dopo le due sentenze del Tar che chiedono di riscrivere sia il pay-back ospedaliero che quello territoriale. A distanza di quasi un anno dalla prima sentenza del Tar e mentre è in approvazione la legge di Stabilità per il 2016, la governance della spesa farmaceutica resta ancora in "gestione straordinaria". È necessario il pieno efficientamento di produzione/distribuzione dei farmaci che "conosciamo meglio" (gli off-patent da sintesi chimica), per poter mantenere una governance in tutti i sensi più prudente e più aperta sui farmaci di nuova generazione, a vantaggio del loro sviluppo, della loro tempestiva disponibilità per i cittadini (con eliminazione della pletera di Prontuari locali e di relative Commissioni), e del controllo strutturale della spesa.

Sino alla fine degli anni Novanta il settore del farmaco è rimasto privo di una cornice regolatoria moderna. Lo stanziamento di risorse pubbliche seguiva il criterio della spesa storica, come tutto il resto della sanità. Anche per questa immaturità, la fase di riaggiustamento di finanza pubblica per l'ingresso nell'Euro non ha potuto essere mirata e si è sostanziata in una compressione generalizzata delle risorse con insufficiente capacità di targeting.

Negli anni Duemila l'assetto regolatorio comincia a evolversi, ma sin dall'inizio non mancano difficoltà e incoerenze dovute anche alle incertezze della transizione federalista (mai chiusa), ai problemi di finanza pubblica (non superati con l'ingresso nell'Euro), alla visione incompleta e contrastata sulle linee di riforma di tutto il welfare system.

In queste pagine si ripercorrono i tratti salienti delle riforme della governance della spesa farmaceutica dal 2000 a oggi. *L'exkursus* serve a domandarsi: quali progressi sono stati raggiunti? E, nonostante incertezze e ritardi, ci si sta muovendo lungo una linea direttiva?

I principali cambiamenti anno per anno

Nel 2000 sono aboliti la fascia “B” e i ticket nazionali sui farmaci “A”. Contemporaneamente fa la sua comparsa il farmaco generico, per il quale si precisa che sia copia di off-patent con la medesima composizione quali-quantitativa. Se il generico si affaccia sul mercato con uno sconto di almeno il 20%, ha accesso *tout court* alla stessa classificazione dell'*originator*. L'obiettivo è quello di stimolare la concorrenza di prezzo tra gli off-patent per migliorare in maniera strutturale il controllo della spesa (e controbilanciare anche la troppo facile rimozione del ticket, che si spiega più con gli insorgenti entusiasmi federalisti che con una nuova visione regolatoria).

Nel 2001 si fissa il tetto per la spesa farmaceutica territoriale al 13% della spesa sanitaria a programma. Il tetto vale nell'aggregato nazionale e in ogni Regione. La legge n. 405 avvia il *Reference Pricing* (RP) in fascia “A”: i medicinali non coperti da brevetto, aventi uguale composizione in principio attivo, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati dal Ssn fino a concorrenza del prezzo più basso (il paziente paga la differenza se sceglie un prodotto più costoso). Sempre sull'onda del federalismo, alle Regioni si rimandano: le modalità applicative dell'RP, la eventuale reintroduzione di ticket, la scelta di addizionali fiscali regionali, lo sviluppo del canale di distribuzione diretta (tramite le farmacie ospedaliere) alternativo a quello delle farmacie territoriali. Si delinea un assetto in cui alle Regioni è assegnato un ruolo importante per la sostenibilità della spesa.

Nel 2002 si registrano due principali provvedimenti nazionali. Da un lato viene ridotto il margine di ricavo spettante alla distribuzione al dettaglio dei farmaci “A” con prezzo superiore a 154,9 Euro (Iva esclusa). Dall'altro i prezzi di tutti i farmaci “A” sono abbattuti temporaneamente del 5%, generando un effetto che si sovrappone al primo funzionamento del RP. Sul fronte regionale si apre, invece, una fase (ancora di fatto in corso) di differenziazione e divaricazione sia sulla reintroduzione del ticket sui farmaci sia sul ricorso alla distribuzione diretta. Non esiste più un vero e proprio quadro nazionale di governance.

È anche per questo che il 2003 porta altri interventi drastici di controllo della spesa. Al taglio dei prezzi del 5% adottato nel 2002 (e confermato per il 2003) si aggiunge un altro 2%. In totale i prezzi sono soggetti a un abbattimento temporaneo del 7%. Si procede anche alla revisione straordinaria del Pfn con il metodo del cut-off, livellando di fatto i prezzi al valore più basso all'interno di categorie terapeutiche omogenee.

Nel 2004 nasce l'Aifa che deve occuparsi del primo ripiano di sfondamento del tetto del 13%. La maggiore spesa è riassorbita con una riduzione del 6,8% dei margini di spettanza dei produttori sulla vendita dei farmaci “A” (esclusi i farmaci dispensati in ospedale, le copie economiche e gli emoderivati). In aggiunta, si procede a una seconda revisione straordinaria del Pfn intervenendo, in via temporanea, sui prezzi dei medicinali appartenenti alle categorie terapeutiche a più intensa levitazione dei volumi di consumo. Sullo sfondo resta la diversificazione delle politiche regionali in termini di ticket e di ricorso alla distribuzione diretta.

Nel 2005 si comincia a fare ordine nella classificazione dei farmaci: “A”, “C” e “H” e, all’interno di quest’ultima categoria, “Osp1” e “Osp2”. Compare formalmente il Pht, il Prontuario Ospedale-Territorio per la distribuzione di continuità terapeutica, un’altra via che si aggiunge alla distribuzione diretta per ottimizzare il servizio e razionalizzare i costi. Inoltre, per incentivare le farmacie a distribuire i medicinali “A” con il prezzo più basso tra gli off-patent, sui margini di ricavo di questi farmaci non viene più trattenuto nessuno sconto dalla farmacia a favore del Ssn.

Nel 2006, a recupero dello sfondamento di spesa territoriale del 2005 e a parziale recupero di quello previsto per lo stesso 2006, Aifa dispone la riduzione generalizzata dei prezzi dei farmaci a carico del Ssn del 4,4% (con esclusione di quelli valutati innovativi). Questa percentuale viene di lì a poco portata al 5% con uno sconto aggiuntivo, richiesto solo ai produttori, del’1%. All’azione sui prezzi si affianca la terza revisione straordinaria del Pfn, con una ulteriore riduzione temporanea dei prezzi concentrata nelle aree terapeutiche a più intensa crescita dei consumi.

Il 2007 è l’anno di avvio del pay-back per il riassorbimento dello sfondamento dei tetti. Il pay-back ha il pregio di evitare interventi diretti sui prezzi. Per la prima volta anche se vive dal 2001, “sotto riflettori” c’è anche il tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, fissato al 3% della spesa sanitaria a programma. Lo sforamento del tetto congiunto 16% (13+3) è ripartito per in 60% a carico della filiera del farmaco e 40% a carico delle Regioni. Per il 60% a carico della filiera, l’Aifa può procedere con revisione del Pfn e ridefinizione pro-tempore delle quote di ricavo di produttori, grossisti e farmacie. Il pay-back si applica a tutti i medicinali di fascia “A” ed “H” con l’esclusione dei farmaci equivalenti inseriti nelle liste di trasparenza, per preservare l’integrità del meccanismo del reference pricing. Il nuovo meccanismo si avvia non senza qualche contraddizione, se si pensa che per gli ultimi mesi del 2006 e per tutto il 2007 è attiva una nuova riduzione dei prezzi del 5% a ripiano degli sfondamenti dei tetti. In parte la contraddizione è risolta consentendo di trasformare il taglio in un pay-back di ammontare equivalente. Altra novità importante del 2007 è l’avvio dei registri di monitoraggio, strumenti per raccogliere evidenza clinica sugli effetti dei nuovi medicinali e promuovere miglioramenti scientifici e adeguatezza della spesa. Infine, sempre con l’obiettivo di razionalizzare la spesa, le Regioni cominciano a contrattualizzare in-nome-e-per-contro alcune farmacie per la distribuzione territoriale di alcuni gruppi di medicinali. Infine, le cosiddette “lenzuolate” permettono che i farmaci Sop e Otc vengano venduti anche nelle parafarmacie e nei corner della Gdo con possibilità di sconto sul prezzo al pubblico.

Nel 2008 entra in vigore la ridefinizione dei tetti di spesa: il 14% per la farmaceutica territoriale complessiva, comprensiva di ticket, di distribuzione diretta e di distribuzione in-nome-e-per-conto; 2,4% per la farmaceutica ospedaliera (solo farmaci utilizzati all’interno di Drg). Cambiano anche le regole del pay-back. Per la farmaceutica territoriale il recupero è tutto a carico della filiera. L’Aifa assegna un budget annuale al portafoglio prodotti della singola impresa (sia in-patent che off-patent). In caso di sfondamento del tetto, sono tenuti al pay-back solo i portafogli che sfiorano budget. Il ripiano avviene in proporzione ai margini di ricavo delle tre fasi della filiera: le imprese operano trasferimenti in contanti alle Regioni, mentre per grossisti e farmacie si riducono i margini di ricavo. Al ripiano si procede solo in caso di sforamento del tetto a livello nazionale. In caso di sforamento della spesa in una o più Regioni, ma con un livello della spesa nazionale compatibile con il tetto, non si procede ad alcun ripiano. Compare anche un Fondo per l’Innovazione, capitalizzato con il 20% delle

risorse incrementali che, di anno in anno, si rendono disponibili (grazie all'aumento dei finanziamenti e alla scadenza delle coperture brevettali). Questo Fondo serve per tutelare il più possibile i farmaci innovativi nel loro primo anno di lancio. In caso di sfondamento della capienza del Fondo sono chiamate a ripianare tutte le imprese in proporzione ai rispettivi fatturati da medicinali non innovativi e coperti da brevetto. Sul fronte della farmaceutica ospedaliera, l'onere di ripiano dello sfondamento rimane tutto in capo alle Regioni. Tuttavia, anche in presenza di uno sfondamento, la Regione può non ripianare se sono garantite condizioni di sostenibilità della spesa sanitaria regionale o del bilancio regionale complessivo (i.e. bilancio regionale in attivo).

Proprio mentre sembrava che il nuovo pay-back potesse rappresentare un regime sostituendo tutti gli abbattimenti dei prezzi, nel 2009 sono intervenuti cambiamenti per rinforzare la capacità di controllo della spesa. Il tetto sulla territoriale è rifissato al 13,3%, quello sulla ospedaliera al 2,4%. Per favorire la commercializzazione dei farmaci equivalenti economici tra gli off-patent, i margini di ricavo della filiera distributiva sul territorio sono rideterminati in 58,65% per il produttore, 26,7% per la farmacia e 6,65% per il grossista, con la rimanente quota dell'8% suddivisa tra grossista e farmacia. Contemporaneamente, però, si decide una riduzione del 12% del prezzo al pubblico dei medicinali equivalenti, con esclusione dei farmaci originariamente coperti da brevetto o che abbiano usufruito di licenze derivanti da tale brevetto. Questa riduzione si somma a quella, ancora vigente, del 5% del prezzo di tutti i farmaci adottata nel 2006 e riconfermata anno per anno anche se resa convertibile in un equivalente pay-back. Sul fronte regionale, si registra un deciso sviluppo distribuzione diretta in virtù degli elevati risparmi connessi allo sconto minimo del 50% dalle imprese farmaceutiche alle Asl. L'applicazione del ticket resta diversificata, mentre cominciano a diventarne evidenti altri due profili di diversificazione territoriale: quella delle Commissioni e dei Nuclei regionali per la valutazione dell'appropriatezza e per l'individuazione di tetti alla prescrizione di specifiche classi di farmaci; e quella dei Prontuari locali utilizzati in funzione di calmieramento e controllo della spesa.

Nel 2010 il pay-back non subisce modificazioni. Viene ancora prorogato il taglio generalizzato dei prezzi del 2006, sostituibile con un pay-back equivalente. Ci sono però altre novità. L'Aifa è incaricata di predisporre tabelle di benchmarking interregionale della spesa farmaceutica territoriale delle singole Regioni per favorire la diffusione degli equivalenti più economici tra gli off-patent. La stessa Aifa individua un prezzo massimo di rimborso per confezione per i farmaci equivalenti di fascia "A", sulla base dei prezzi vigenti nei Paesi dell'Unione Europea. Questo benchmarking internazionale è previsto partire nel 2011, mentre da subito il prezzo al pubblico dei medicinali equivalenti, con esclusione dei farmaci originariamente coperti da brevetto o che abbiano usufruito di licenze derivanti da tale brevetto, sono ridotti del 12,5%. Anche se non cambiano i tetti su territoriale e ospedaliera, l'Aifa è chiamata a operare un riclassificazione in fascia "A" di farmaci "H" che suscettibili di uso ambulatoriale o domiciliare, per un controvalore di 600 milioni di Euro. Infine, le quote di spettanza di farmacie e grossisti per la distribuzione sul territorio sono rideterminate rispettivamente in 30,35% (era 26,7%) e 3,0% (era 6,65%). Sulla quota della farmacia il Ssn trattiene, come ulteriore titolo di sconto, l'1,82%. A titolo di sconto, le imprese corrispondono alle Regioni un importo dell'1,83% sul prezzo al pubblico al netto dell'Iva (che va a riduzione della quota industria).

Continua, dunque, la contraddizione di avere in opera il RP e di avvalersi, contestualmente, di abbattimenti dei prezzi dei prodotti equivalenti. Anche il benchmarking interregionale sulla diffusione dei prodotti equivalenti è forse sintomo che l'applicazione del RP incontra qualche resistenza. Il 2011 è un anno di annunci. Si decide che, a decorrere dal 2013 (con regolamento da redigere nel 2012), le imprese concorreranno al ripiano dello sfondamento "H" nella misura massima del 35% e in proporzione ai rispettivi fatturati per i farmaci ceduti alle strutture pubbliche. In alternativa, il tetto di fascia "A" sarà rideterminato al 12,5% (dal 13,3%), e in aggiunta l'Aifa aggiornerà il benchmarking interregionale per far progredire la diffusione degli equivalenti economici. Si annuncia che, a partire dall'anno 2014, si avvierà uno schema di compartecipazione alla spesa a livello nazionale (passaggio all'universalismo selettivo) che le Regioni potranno modificare solo se dimostreranno di poter dare stabile copertura alla maggiore spesa. È data facoltà alle farmacie di praticare liberamente sconti sui prezzi al pubblico su tutti i farmaci di fascia "C" con ricetta, purché gli sconti siano esposti in modo leggibile e chiaro al consumatore e siano praticati a tutti gli acquirenti. Una determina dell'Aifa riduce i prezzi di rimborso dei farmaci equivalenti ai livelli medi europei. Trovano proroga il taglio generalizzato dei prezzi del 2006, sostituibile con un pay-back equivalente, e lo sconto dalle imprese alle Regioni dell'1,83% stabilito nel 2010. Sul fronte regionale, si intensificano i controlli per i piani di rientro dal deficit sanitario (sono otto Regioni).

Nel 2012 cambiano ancora i margini di ricavo per la distribuzione territoriale. Aumenta lo sconto a carico delle farmacie dall'1,82% al 2,25%, e aumenta anche lo sconto delle imprese farmaceutiche alle Regioni dall'1,83% al 4,1%. Quest'ultimo è prorogato sino a tutto il 2012. Per il medico prescrittore diviene possibile indicare il principio attivo del medicinale e il suo confezionamento. Come ulteriore intervento per favorire gli equivalenti economici, questi possono ottenere l'automatica classificazione a carico del Ssn -saltando l'iter della negoziazione del prezzo- se l'impresa titolare propone un prezzo di vendita di evidente convenienza per il Ssn. Anche in fascia "H" compare un Fondo per l'Innovazione (Legge n. 135-2012): una quota massima dell'80% delle risorse incrementali che si rendono disponibili, anno per anno, per spesa ospedaliera è dedicata a preservare i farmaci innovativi dagli effetti dal pay-back, per un periodo di massimo un triennio dal loro lancio. Lo sfioramento del Fondo è ripianato da tutte le imprese in proporzione al loro fatturato derivante da farmaci "H" non innovativi e coperti da brevetto. Per favorire la disponibilità dei farmaci innovativi, la Legge n. 189-2012 stabilisce la loro iscrizione de iure nei Prontuari territoriali. L'Aifa comincia ad affrontare la tematica dei biosimilari, misurandosi per la prima volta con la definizione da adottare nel sistema italiano e le specificità regolatorie. Ne scaturisce un primo position paper.

Il 2013 vede l'esclusione dei farmaci orfani dagli obblighi di ripiano dello sfondamento del tetto sulla ospedaliera. Si tratta di una scelta che vuole favorire le imprese impegnate nella ricerca sulle malattie rare e anche la pronta commercializzazione dei farmaci sul mercato italiano. Il tetto della farmaceutica territoriale diviene il 13,35%, mentre quello della ospedaliera del 3,5%. Per la territoriale cambiano anche le regole di ripiano: solo il 25% del pay-back è assegnato in proporzione allo sfioramento del tetto registrato nella singola Regione, mentre il 75% in base alla quota di accesso della stessa Regione al riparto della quota indistinta del Fsn. Inoltre, si stabilisce che la spesa valida ai fini del tetto è quella al netto degli eventuali importi corrisposti dal cittadino in conto ticket. Sul fronte della ospedaliera, il 50% del ripiano dello sfondamento passa a carico delle imprese. Dopo essersi mantenuto sempre a ridosso dei 2,5 miliardi di Euro all'anno, lo sfondamento della

ospedaliera si riduce a poco meno di 800 milioni di Euro, ma l'effetto è dovuto soprattutto all'aumento di 1 p.p. del tetto. Sul fronte territoriale, il tetto non è mai stato messo alla prova ma, come si è visto, sono stati tanti i provvedimenti collaterali di riduzione dei prezzi e di aumento degli sconti a favore delle Regioni. Il costante sfondamento della ospedaliera richiama l'attenzione sulla eterogeneità delle Regioni, soprattutto per quanto riguarda l'espletamento delle gare, le regole contabili, i Prontuari territoriali, gli schemi di compartecipazione, le regole di erogazione di farmaci biotecnologici, oncologici e oncoematologici ad alto costo. Nell'ambito delle procedure di rientro da deficit sanitari, all'Aifa è richiesto di valutare i progressi delle Regioni nella governance della spesa farmaceutica. Sul territorio, i farmaci "A" a brevetto scaduto rappresentano il 64,3% dei consumi e il 41,5% della spesa netta. All'interno della spesa per farmaci "A" a brevetto scaduto, gli equivalenti costituiscono il 14,9%. Nel confronto internazionale, l'Italia è seconda solo alla Grecia per la diffusione di farmaci equivalenti nelle classi "A", "C" e "C-Sop", significativamente staccata da Francia, Germania e Uk. Secondo i dati del Rapporto Osmed per il 2013, biosimilari sono ancora molto poco utilizzati.

Nel 2014 non trova realizzazione l'impegno (preso nel 2012) ad adottare uno schema di compartecipazione dei cittadini omogeneo a livello nazionale. Al contrario, resta alta la differenziazione regionale. Nel frattempo, l'incidenza del ticket sulla spesa di fascia "A" giunge al 13,6%, con una crescente componente attribuibile al funzionamento del RP. La spesa netta di fascia "A" continua a ridursi lungo il trend avviato nel 2010, mentre è la spesa ospedaliera a far registrare tassi di crescita intensi. Per il 2014 le stime riportano di uno sfioramento "H" di circa 1 miliardo di Euro, nonostante l'aumentato tetto. Non sono modificate le regole del pay-back né quelle della distribuzione territoriale. Per la farmaceutica i lavori di spending review di Carlo Cottarelli individuano sei linee di azione: (1) rafforzamento della concorrenza tra off-patent, (2) rafforzamento della concorrenza tra principi attivi con effetti sovrapponibili, (3) sviluppo dei biosimilari, (4) adozione di principi attivi per categorie terapeutiche omogenee come nuovi cluster di RP, (5) riforma della filiera distributiva, (6) riorganizzazione del procurement. Da segnalare il Decreto Legge n. 36 del 2014 (convertito) che, nel caso in cui l'Autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco non comprenda un'indicazione terapeutica per la quale si ravvisi un motivato interesse pubblico all'utilizzo, permette all'AIFA di avviare d'ufficio la sperimentazione clinica per l'impiego ulteriore rispetto a quello autorizzato, finanziandola con propri fondi. Una innovazione normativa e regolatoria che va nella direzione di ampliare l'offerta di farmaci a fronte delle varie esigenze terapeutiche, e anche di favorire il mantenimento di una sana tensione concorrenziale tra prodotti e produttori, anche prima della scadenza brevettuale.

Sull'onda della spending review e della quota di correzione dei conti pubblici cui dovrebbero concorrere le Regioni nei prossimi anni (i confronti sono in corso), si riapre il dibattito sulla liberalizzazione delle farmacie. Per migliorare il controllo della spesa in fascia "H", le proposte riguardano l'accorpamento dei due tetti di spesa, l'applicazione del RP per categorie terapeutiche, il rafforzamento delle clausole di payment on result per i medicinali innovativi ad alto costo. In attesa della prima bozza di Legge di Stabilità per il 2016, intanto una sentenza del Tar Lazio boccia il pay-back applicato nel 2013, per inesattezze delle voci di spesa connesse anche al funzionamento della banca dati e dei flussi informativi. Per inciso, all'interno del pay-back 2013 continua a comparire il taglio del 5% dei prezzi dei farmaci deciso nel 2006 e da allora sempre prorogato. A distanza di qualche mese, una seconda sentenza del Tar solleva dubbi sul pay-back in fascia "A", che già da qualche anno era

scomparso dagli “onori della cronaca” perché non si verificavano sfondamenti del tetto da ripianare. In questa fine d’anno 2015 sembra proprio che la *governance* della spesa debba essere riscritta, e anche in fretta perché non si sa che strumenti utilizzare e non si possono correre i rischi di un generale esercizio provvisorio.

I progressi regolatori compiuti

Dal 2000 a oggi la struttura di *governance* è cambiata molto. A fine anni '90 la farmaceutica era quasi del tutto sguarnita di regolazione. La *governance* confermava la spesa storica più, quando le condizioni lo permettevano, un trascinarsi positivo o, in caso di necessità, interventi drastici di compressione il cui esempio più lampante è arrivato nella fase di preparazione della finanza pubblica per l’ingresso nell’Euro. Oggi, gli abbattimenti generalizzati dei prezzi e le revisioni frequenti dei Prontuari hanno lasciato spazio al pay-back. Anche la struttura del pay-back si è evoluta: il ripiano dello sfondamento ha passo per passo esentato i farmaci di riferimento tra gli *off-patent*, gli orfani e quelli innovativi. Per questi ultimi (sia “A” che “H”) è previsto un apposito Fondo che tuteli il prezzo nei primi 1-3 anni dal lancio, chiamando al ripiano, in loro vece, tutti i farmaci brevettati ma non innovativi. L’evoluzione del pay-back ha riguardato anche il bilanciamento tra territoriale e ospedaliera, con spostamento di risorse (in termini di livello del tetto) dalla prima alla seconda. È in fascia “H”, infatti, che si sono registrati e sono attesi per il futuro i tassi di crescita più forti, connessi ai farmaci innovativi biotecnologici e salvavita. Per favorire la loro presenza su tutto il territorio nazionale, è stato stabilito che entrino de iure in tutti i Prontuari una volta autorizzati dall’Aifa. Progressi sono stati compiuti anche nella diffusione degli equivalenti più economici, sostenuti sia dalla già citata esclusione dal pay-back dei prodotti di riferimento per il RP (per evitare sovrapposizioni), sia dalla previsione di margini di ricavo più elevati per la farmacia che distribuisce prodotti equivalenti. Inoltre, se il prodotto equivalente si propone con un prezzo sufficientemente ribassato rispetto all’originator già a carico del Ssn, può automaticamente esser posto anch’esso a carico del Ssn.

I principali snodi aperti

I passi avanti non devono nascondere le debolezze che ancora permangono. In estrema sintesi, sono due le linee evolutive riconoscibili nella struttura della *governance* dal 2000 a oggi: da un lato, lo spostamento di risorse da “A” a “H” di pari passo con la dinamica dei fabbisogni; dall’altro, lo spostamento di quote di ripiano dalle Regioni alle imprese farmaceutiche, come conseguenza delle difficoltà di finanza pubblica esacerbate dalla crisi. Tant’è che, proprio per evitare di deresponsabilizzare eccessivamente le Regioni, nel 2013 si è deciso di assegnare solo il 20% delle risorse del pay-back in proporzione degli sfondamenti regionali.

Ad oggi, queste linee evolutive tracciano il quadro di una *governance* che non ha ancora raggiunto un suo equilibrio, soprattutto se si pensa alle dinamiche prospettive dei fabbisogni (farmaci biotecnologici e salvavita) che difficilmente potranno esser accomodati con ulteriori rimodulazione dei tetti o con ulteriori spostamenti di quote di ripiano dalle Regioni alle imprese. I dati annuali riportano di un tetto di spesa in fascia “H” che continua a esser sfiorato per cifre consistenti (50% del suo valore); un pay-back di queste proporzioni per forza di cose

perde le sue proprietà positive e di efficienza e assume le fattezze di un piè di lista. Inoltre, non si deve sottovalutare che il rispetto del tetto in fascia “A” è stato nel tempo “aiutato” da alcune riduzioni dei prezzi (una, quella del 5%, prorogata dal 2006 a oggi), da modifiche del Prontuario e, da ultimo anche dalla esclusione dei ticket. In particolare, quest’ultima scelta non deve creare illusioni “monetarie”: se è vero che la spesa che pesa sul bilancio pubblico è quella al netto dei ticket, è altrettanto vero la sostenibilità del sistema deve tener conto anche della quota di finanziamento posta a carico dei cittadini. L’esclusione del ticket sposta, di fatto, una quota di pay-back dalle imprese ai cittadini. Quell’esclusione non ha realizzato nessuna riforma sul lato della spesa, semmai ha coinvolto altri soggetti (le famiglie) sul lato del finanziamento.

Alla ricerca di coperture strutturali, non si può ignorare che esistono ancora ampi margini di crescita per il comparto degli equivalenti economici degli off-patent sia in fascia “A” che in fascia “H”. In fascia “H” con più forza si dovrebbe cercare di ottimizzare il procurement anche con aggregazione della domanda di Ao e Asl, e di migliorare e rendere periodici i confronti tra prassi prescrittive. In fascia “A” l’efficientamento passa per una riforma definitiva della distribuzione al dettaglio, con rimozione della pianta organica e liberalizzazione dei margini di ricavo a partire da un prezzo massimo al consumo. Non solo costerebbe di meno la distribuzione, ma la concorrenza favorirebbe la canalizzazione al consumo dei medicinali più economici. Il recente lavoro di Kanavos (2014) mostra come, nel confronto internazionale, l’Italia abbia una penetrazione degli equivalenti economici nettamente inferiore ai Paesi direttamente comparabili. Mostra, oltretutto, come, sotto l’apparente virtuosità di prezzi medi inferiori agli altri Paesi, in Italia i prezzi degli equivalenti economici si stabilizzino a un livello significativamente superiore che altrove e lì restino fermi per lunghi periodi. Siamo molto lontani da quell’efficienza produttiva e distributiva che è condizione per rigenerare risorse dal comparto dei farmaci “tradizionali” a quello dei farmaci biotecnologici dove R&D e innovazione si concentreranno in futuro e dove le categorie di equivalenza e sostituibilità sono più complesse e delicate.

Il vero punto aperto sembra essere proprio questo: il pieno efficientamento di produzione/distribuzione dei farmaci che “conosciamo bene o quantomeno meglio degli altri”, per poter mantenere una governance in tutti i sensi più prudente sui farmaci di nuova generazione, a vantaggio del loro sviluppo, della loro tempestiva disponibilità per i cittadini (con eliminazione della pleora di Prontuari locali e di relative Commissioni), e del controllo strutturale della spesa.

Stupisce non poco, invece, sentir dire, anche in ambienti esperti, che sul fronte dei prezzi dei medicinali, della concorrenza tra off-patent e dei costi della distribuzione l’Italia abbia già raggiunto i risultati e che nulla si possa più ottenere. Non è un caso, invece, che nell’agenda “Cottarelli” questi snodi compaiano/comparissero ancora, per poi essere ignorati nella Legge Annuale sulla Concorrenza sia del 2014 che del 2015.

L’industria, per rilanciare i progetti innovativi e dotarli di risorse adeguate e strutturali, è disposta a far funzionare questo circuito virtuoso?

Bibliografia

AGCM, analisi e istruttorie sulla distribuzione del farmaco svolte dal 1995 a oggi

AGENAS (2014), *Revisione della Spesa – Relazione Conclusiva*

Aifa (2015), *Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Regionale - Gennaio-Novembre 2014*

Corte dei Conti (2015), *Rapporto 2015 sul Coordinamento della Finanza Pubblica*

OSMED, *Rapporti Annuali 2000-oggi*

Panos Kanavos (2014), *Measuring performance in off-patent drug markets: A methodological framework and empirical evidence from twelve EU Member States*, Health Policy 118, pagg. 229-241

Reforming (2015), *Il Tar Lazio sul Pay-Back* [<http://www.reforming.it/articoli/tar-lazio-pay-back>]

Reforming (2015), *Riforma Farmacie: una Valutazione di Impatto* [<http://www.reforming.it/articoli/riforma-farmacie-valutazione-impatto>]

Agenda:

- 1) *Superamento della pianta organica per le farmacie, anche con un periodo di transizione (non eccessivamente lungo) che favorisca la riorganizzazione delle farmacie esistenti. Sul punto si è più volte espresso l'Antritrust italiano*
- 2) *Proprietà aperta anche a non farmacisti, con possibilità di incorporation e di catene senza limiti*
- 3) *Prezzo dei prodotti di fascia "A" da trasformarsi in prezzo massimo di vendita, con farmacie libere di praticare sconti a valere sui loro margini*
- 4) *Razionalizzazione della distribuzione diretta e in nome-e-per-conto. Sono modalità parallele non confliggenti, ma utili a raggiungere permanenti livelli di efficienza e funzionalità e dare strumenti operativi in più a Asl e Ospedali*
- 5) *Impulso allo sviluppo del modello delle farmacie dei servizi, con ampliamento delle prestazioni socio-sanitarie offribili (punti poliambulatoriali in contatto con il Ssn)*
- 6) *Eliminazione dei Prontuari locali (e delle relative Commissioni) e adozione di un unico Prontuario nazionale per i farmaci di fascia "H"*
- 7) *Creazione di una Centrale Unificata per l'approvvigionamento dei farmaci "H" (presso Consip). Ospedali e Asl programmano e comunicano le loro esigenze e la CU provvede alla contrattazione, all'acquisto e alla consegna. La Legge di Stabilità per il 2016 dedica un lungo articolo alla necessità di potenziare gli acquisti centralizzati di beni e servizi utilizzati dalla Pubblica Amministrazione*
- 8) *Perfezionamento del pay-back con adattamento al nuovo contesto in cui, presumibilmente, la distribuzione sarà più efficiente (contribuirà di meno alla spesa da ripianare), gli equivalenti economici off-patent guadagneranno quote di mercato (mettendo in atto un endogeno controllo della spesa), l'approvvigionamento di fascia "H" sarà razionalizzato e il Ssn avrà più forza contrattuale per l'acquisto anche dei lotti di prodotti in-patent*
- 9) *Si creerebbero le condizioni in cui il pay-back può funzionare in maniera corretta, senza assumere proporzioni eccessive e senza generare effetti distorsivi. I tetti appaiono più irrazionali di quello che sono anche perché su di loro si scaricano complesse inefficienze di sistema (soprattutto in fascia "A")*

PAY-BACK CONTRO INNOVAZIONE?: UN PUNTO DI VISTA SCETTICO

Nicola C. Salerno

Sommario:

Gli investimenti dell'industria del farmaco in un Paese dipendono da tanti fattori-Paese. Sulla collocazione dei siti produttivi incidono il sistema fiscale, le regole del lavoro, il clup, la qualità dell'infrastrutturazione e dei servizi, l'efficienza della Pubblica amministrazione, il funzionamento della giustizia, la digitalizzazione, etc. Sulla scelta di dove condurre la ricerca incidono, oltre ai fattori già ricordati, anche la qualità del sistema di ricerca pubblico e privato, il funzionamento dei network/partnership tra imprese, università e strutture del sistema sanitario, le risorse dedicate al procurement pubblico su grandi progetti innovativi (il ruolo della domanda pubblica come indirizzo), la fiscalità specifica dedicata all'R&D. Un effetto diretto e negativo del controllo della spesa (via prezzi e/o via fatturato e/o razionamento tramite prontuari locali) è riconoscibile solo sul lancio e sulla commercializzazione: il Paese dove il controllo è più stringente (e per converso il pricing meno libero) sconterà un lag temporale nella disponibilità di farmaci innovativi. Questa differenziazione di opportunità nelle scelte industriali è praticabile perché, nell'universo multinazionale e globalizzato delle big pharma, il Paese dove conviene produrre può esser diverso dal Paese dove conviene fare R&D, diverso, a sua volta, dal Paese dove conviene iniziare la commercializzazione. Le scelte di ideazione, produzione, vendita sono indipendenti. Prima legislatore e regolatore iniziano a pensare in questo modo "globale" meglio riescono a comprendere gli snodi su cui intervenire.

La stabilità dell'assetto normativo e istituzionale è un requisito fondamentale per lo sviluppo industriale. Gli ordinamenti complessi, volatili, con aspetti di arbitrarietà e invadenza della Politica complicano la programmazione industriale, aumentano la rischiosità degli investimenti e li scoraggiano. È un punto ben noto alla letteratura economica teorica ed empirica, e la World Bank da anni dedica a questi temi un rapporto ad hoc, il "Doing Business". Si può, per questa stessa ragione, sostenere che le modalità di funzionamento del pay-back rallentino o blocchino l'innovazione farmaceutica in Italia? Il nesso appare quantomeno un po' più complesso della causalità diretta che spesso viene invocata nel dibattito di policy.

Se non v'è dubbio che anche la governance della spesa farmaceutica pubblica e le regole di ripiano (come quelle del pay-back) sono tasselli importanti di quell'"ambiente" normativo e istituzionale in cui le imprese operano, esistono anche altri aspetti da tener presente prima di affrettare conclusioni di policy:

1. Quello farmaceutico è un settore globalizzato, in cui imprese multinazionali possono ottimizzare le loro scelte distinguendo i Paesi dove è più fruttuoso fare R&D, i Paesi dove è più conveniente produrre, i Paesi dove è più conveniente commercializzare e, tra questi, i Paesi dove è più conveniente il lancio di nuovi farmaci;
2. I siti produttivi di un Paese possono svolgere attività manifatturiera per farmaci sviluppati in un altro Paese o in altri Paesi, e viceversa;
3. Un Paese può esser scelto come mercato per l'immissione in commercio (sia farmaci mutuati che non mutuati), ma non avere le caratteristiche ottimali per ospitare attività di R&D e/o siti di produzione;
4. Dietro questa articolazione delle possibilità di scelta vi sono le diverse variabili di contesto che caratterizzano i Paesi;
5. Produrre è più conveniente lì dove la produttività è più elevata, il *clup* (costo del lavoro per unità di prodotto) più basso, la pressione fiscale-contributiva più bassa, servizi alle imprese infrastrutture sono migliori, la Pa è efficiente e trasparente, la giustizia civile funzionante e trasparente;
6. La commercializzazione conviene dove i prezzi sono più alti, sui mercati "più ricchi" e lì dove il *pricing* è più libero (senza controlli o con controlli leggeri sui prezzi o sui fatturati);
7. In particolare, per il lancio di prodotti innovativi conviene iniziare dai Paesi dove la disponibilità a pagare è più alta e il *pricing* più libero, per prevenire fenomeni di *parallel trade* e per evitare (soprattutto per i farmaci mutuati) che il lancio a prezzi un po' più bassi possa fare da riferimento focale per le contrattazioni con altri sistemi sanitari nazionali. Qui il nesso causale è chiaro e forte: il Paese che ha i controlli più pesanti su prezzi e/o fatturato, rischia di non poter offrire tempestivamente i prodotti innovativi ai suoi cittadini;
8. L'R&D farmaceutica, invece, ha la sua collocazione ottimale nei contesti dove il sistema della ricerca pubblica e privata è migliore, con interconnessioni già rodiate tra università, centri studi pubblici e privati, ospedali e industria. Lì dove creare partnership, *start-up* innovative, *spin-off* universitari è più facile. Lì dove i finanziamenti pubblici hanno già un ruolo consolidato per fare da attrattori di competenze e risorse private su grandi progetti di ricerca e sperimentazione. Lì dove progetti di R&D hanno accesso a trattamenti fiscali di favore, con la politica fiscale di stretta collaborazione con quella industriale. Insomma, lì dove il substrato, l'*humus* della ricerca applicata esiste, con tutto il capitale umano e fisico che ne è componente indispensabile.

Se si guarda a questo "scacchiere" che le big pharma hanno a disposizione oggi, il nesso causale tra le regole di pricing e/o ripiano della spesa nel singolo Paese e gli investimenti in R&D nello stesso Paese diviene molto meno forte da un punto di vista di politica economica e industriale, o quantomeno soggetto a delle precisazioni o condizioni.

Chiedere di esentare dal *pay-back* per un periodo sufficientemente lungo (sicuramente più dei 2/3 anni oggi previsti in Italia) i prodotti innovativi, per premiare gli sforzi di R&D, dovrebbe sempre accompagnarsi alle domande: l'R&D incorporata nei prodotti innovativi da esentare dove è stata sviluppata? E, soprattutto, i futuri progetti di R&D quali sono, dove saranno condotti e dove e quando ci sarà il corrispondente sforzo di investimento?

Alla luce di queste osservazioni, l'affermazione *tout court* che il *pay-back* italiano sia una tassa occulta sull'innovazione farmaceutica condotta in Italia diviene opinabile e si presta anche a funzionare come facile slogan per evitare di affrontare snodi di policy più complessi.

A queste osservazioni ne vanno aggiunte altre che riguardano in modo particolare il *pay-back* italiano:

1. Rispetto agli interventi diretti sui prezzi e alle revisioni dei Prontuari fatte con finalità di controllo della spesa, il *pay-back* rappresenta un passo avanti;
2. Dall'anno della sua prima applicazione in Italia, se ne può anche riconoscere un percorso di miglioramento, apprezzabile soprattutto se si tiene conto della lentezza e delle contraddizioni dei processi di riforma della sanità italiana nel suo complesso (il federalismo in primis);
3. Se il ripiano annuale in fascia "H" ha assunto proporzioni ampie, questo è dovuto, oltre che a fattori che la governance potrebbe controllare meglio (le riforme di struttura di cui si dice più avanti), anche alla sottostante dinamica dei fabbisogni, un *driver* che riguarda tutta la sanità (non la sola farmaceutica) e che rimarrà un tratto costante per molti anni, forse persino qualcosa con cui si deve imparare a convivere in futuro;
4. Un criterio di governance di spesa non può essere evitato, in particolar modo in frangenti di difficoltà per le finanze pubbliche come quelli attuali. Per criticare il *pay-back* e chiederne il superamento, si dovrebbe aver pronto un sistema alternativo e migliore in sostituzione;
5. La sostenibilità della spesa è un valore sistemico, importante per tutti e anche per l'industria del farmaco. Solo una spesa sostenibile può essere stabilmente finanziata. Solo una spesa corrente sostenibile può permettere di programmare la spesa in conto capitale, per investimenti e R&D. Se "salta il banco", mancano le risorse per mantenere i farmaci in fascia "A" e in fascia "H";
6. Per di più, sono molteplici i settori industriali e anche i capitoli di spesa per il *welfare* che oggi domandano più risorse. La scarsità di risorse pubbliche è un dato di fatto in questa fase post crisi.

Un ripiano annuale delle dimensioni che il *pay-back* in fascia "H" ha assunto negli scorsi anni ha aspetti patologici. Ma la patologia non sta in un collegamento diretto e negativo con gli investimenti in R&D in Italia. Per quanto argomentato in precedenza, il ripiano *ex-post* della spesa ha come impatto diretto e forte l'effetto di ritardare il lancio dei prodotti innovativi sul mercato italiano (e i dati portano evidenza di un lag temporale per l'Italia). Invece, gli effetti sulla scala dimensionale dei siti produttivi italiani e soprattutto sull'R&D condotta in Italia

dipendono da un range molto più ampio di fattori-Paese a carattere strutturale (gli stessi sinteticamente citati in precedenza).

È giusto porsi il problema di come migliorare la governance annuale della spesa farmaceutica, anche con specifico riferimento al *pay-back* in fascia “H” dove emergono le criticità più urgenti. Ma la prospettiva riformista deve sforzarsi il più possibile di un respiro sistemico, per cogliere i veri nessi di causalità e le interazioni tra effetti.

Nel comparto del farmaco le riforme sul lato dell’offerta che attendono di esser completate sono tante, e il loro ritardo pesa sul funzionamento del *pay-back* e sui controvalori annuali da ripianare. Il *pay-back* non è la causa della cattiva governance, ma semmai è il “termometro” che misura le conseguenze delle mancate riforme. Se la produzione e la distribuzione dei farmaci di fascia “A” fossero pienamente efficientate, altre quote di risorse (all’interno dell’attuale tetto di fascia “A”) potrebbero essere spostate in fascia “H” come già avvenuto negli scorsi anni. Se, parallelamente, il procurement in fascia “H” fosse ottimizzato, se ne avvantaggerebbe il controllo strutturale della spesa ante attivazione del *pay-back*.

In fascia “A” l’efficientamento passa per una riforma definitiva della distribuzione al dettaglio, con rimozione della pianta organica, creazione di catene senza limiti, possibilità di *incorporation* e liberalizzazione dei margini di ricavo a partire da un prezzo massimo al consumo. Non solo costerebbe di meno la distribuzione *tout court*, ma la concorrenza favorirebbe la canalizzazione al consumo dei medicinali più economici per DDD e per *packaging*. In particolare, nel comparto degli off-patent potrebbe dispiegarsi al massimo la concorrenza di prezzo *à la Bertrand*.

In fascia “H” l’ottimizzazione del procurement passa, da un lato, per l’aggregazione della domanda di Ao e Asl e, dall’altro, per confronti periodici, metodici e dettagliati tra prassi prescrittive. Superando le dannose frammentazioni che oggi esistono anche tra Ao e Asl di una stessa Regione, potrebbe avviarsi una Centrale Unificata di acquisto dei farmaci “H”, pronta a raccogliere tempestivamente le esigenze di Ao/Asl e rivolgerle al mercato. Meno costi di intermediazione, meno burocrazia, meno opacità, miglior bilanciamento dei poteri contrattuali. Se ne avvantaggerebbe anche l’industria, che avrebbe una sola controparte contrattuale bene organizzata, al posto delle tante oggi presenti sul territorio e spesso funzionanti con regole, tempistiche e modalità diverse.

Un recente lavoro di Pavos Kanavos mostra come, nel confronto internazionale, l’Italia abbia una penetrazione degli equivalenti economici nettamente inferiore ai Paesi direttamente comparabili. Mostra, oltretutto, come, sotto l’apparente virtuosità di prezzi medi inferiori agli altri Paesi, in Italia i prezzi degli equivalenti economici off-patent si stabilizzino a un livello significativamente superiore che altrove e lì restino fermi per lunghi periodi. I dati Oecd di “Health at a Glance” concordano con queste evidenze. La maggior spesa (rispetto al benchmark di piena efficienza) è fatta di risorse che potrebbero andare a ridurre i ripiani del *pay-back* in fascia “H” o a finanziare, anno per anno, programmi di investimento e di R&D in Italia che siano ben individuati, destinati a operatori selezionati (imprese, partnership, centri studi pubblici e privati, etc.) e verificabili nell’effettivo utilizzo e nei risultati. Un allentamento *tout court* del *pay-back*, invece, distribuirebbe risorse “a pioggia” senza alcuna certezza che le stesse alimentino investimenti in Italia.

Le riforme pro concorrenziali in fascia “A” e fascia “H” creerebbero migliori basi strutturali per il controllo della spesa. Si scongiurerebbe un sistematico ampio sforamento dei tetti e il pay-back potrebbe svolgere il ruolo di “cuscinetto” di raccordo tra spesa effettiva e spesa massima programmata. Adesso il pay-back è una valvola di sfogo per le riforme strutturali che languono.

Sono le mancate riforme i veri nemici della stabilità finanziaria e dell’innovazione. Concorrenza, trasparenza e innovazione vanno di pari passo. Nel dibattito corrente si compie spesso l’errore di guardare al pay-back come un feticcio che risolverebbe ogni problema. Così non è. Le imprese farmaceutiche sono disposte ad accettare questa sfida per l’Italia?

Agenda:

- 1) *Va superata la falsa "credenza" che incentivi/sostegno alla R&S debbano passare anche o addirittura necessariamente per il pricing, ovvero che non siano possibili politiche industriali di rilancio della R&S indipendenti dalla politica di premio attraverso il prezzo*
- 2) *Corrispondentemente, va evitato l'errore di credere che cancellando i tetti, allentando il pay-back, o addirittura minimizzando la governance annuale ex-post della spesa, si possa di per sé rilanciare R&S in Italia e rendere disponibili risorse per investimenti produttivi e plessi di ricerca italiani e sul territorio italiano. Si tratterebbe di un punto di vista ingenuo e anche un po' irresponsabile. Si finirebbe col distribuire finanziamenti "a pioggia"*
- 3) *Anzi, può valere addirittura il contrario: senza una buona ed efficace governance della spesa corrente si rischia di non avere risorse pubbliche sufficienti per ammettere a rimborso prodotti innovativi e sostenere progetti di R&S selezionati e incisivi nel loro ambito (un punto di raccordo con il contributo Firpo-Bonaretti)*
- 4) *Nella misura in cui la disponibilità di un farmaco innovativo negli ospedali diviene stimolo e strumento di ricerca clinica (perfezionamento, verifica effetti collaterali, scoperta di altre indicazioni terapeutiche, etc.), la buona governance della spesa corrente e la sostenibilità della spesa farmaceutica appaiono strettamente interrelate con l'incentivazione della R&S (un punto di raccordo con il contributo Carai-Colombo)*
- 5) *La policy deve imparare a non sovrapporre e confondere il pricing e la governance della spesa da un lato e, dall'altro, gli interventi di incentivazione/sostegno alla R&S. Errore in cui spesso si è mossa la politica settoriale in Italia*

VALUTAZIONE DI IMPATTO DELLA RIFORMA DELLE FARMACIE

di Nicola C. Salerno

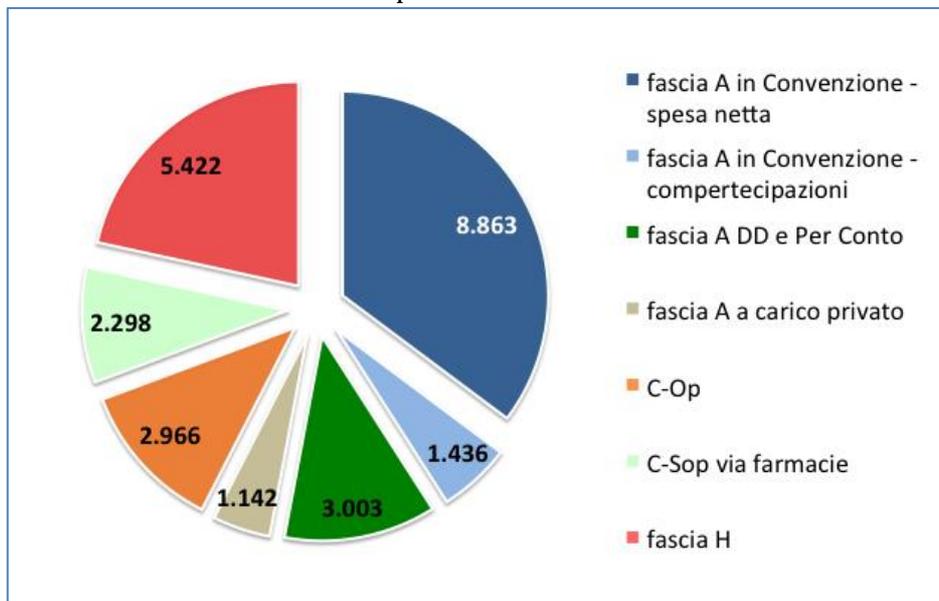
Sommario:

Si propone una puntuale valutazione di impatto delle risorse che si renderebbero disponibili in tre scenari di riforma: Scenario 1 : superamento della pianta organica e dello uniform price per la distribuzione dei farmaci "A" in convenzione; Scenario 2 : farmaci "C-Op" (non rimborsabili e con obbligo di ricetta) commercializzabili anche al di fuori delle farmacie (nelle parafarmacie e nei corner Gdo); Scenario 3 : effetto dello Scenario 1 anche sui farmaci "A" acquistati privatamente. In aggiunta, si propongono argomentazioni sulla possibile nuova allocazione delle risorse come: la capitalizzazione strutturale del Fondo per le Non Autosufficienze; l'integrazione delle risorse per l'assistenza farmaceutica ospedaliera (fascia "H"); il finanziamento (grazie alla quota di risparmi che si realizzerebbe nei bilanci delle famiglie) di uno schema di copay proporzionale al prezzo dei farmaci con effetti sistemici virtuosi. La tavola conclusiva offre un riepilogo a glance degli effetti attesi da interventi di riforma pro concorrenziale della filiera distributiva.

Che cosa succederebbe se si superassero i vincoli della pianta organica e dello *uniform price* (i.e. cancellazione del divieto di sconto) nella vendita al dettaglio dei farmaci di fascia "A" e di fascia "C-Op"? Qui si propone una quantificazione puntuale.

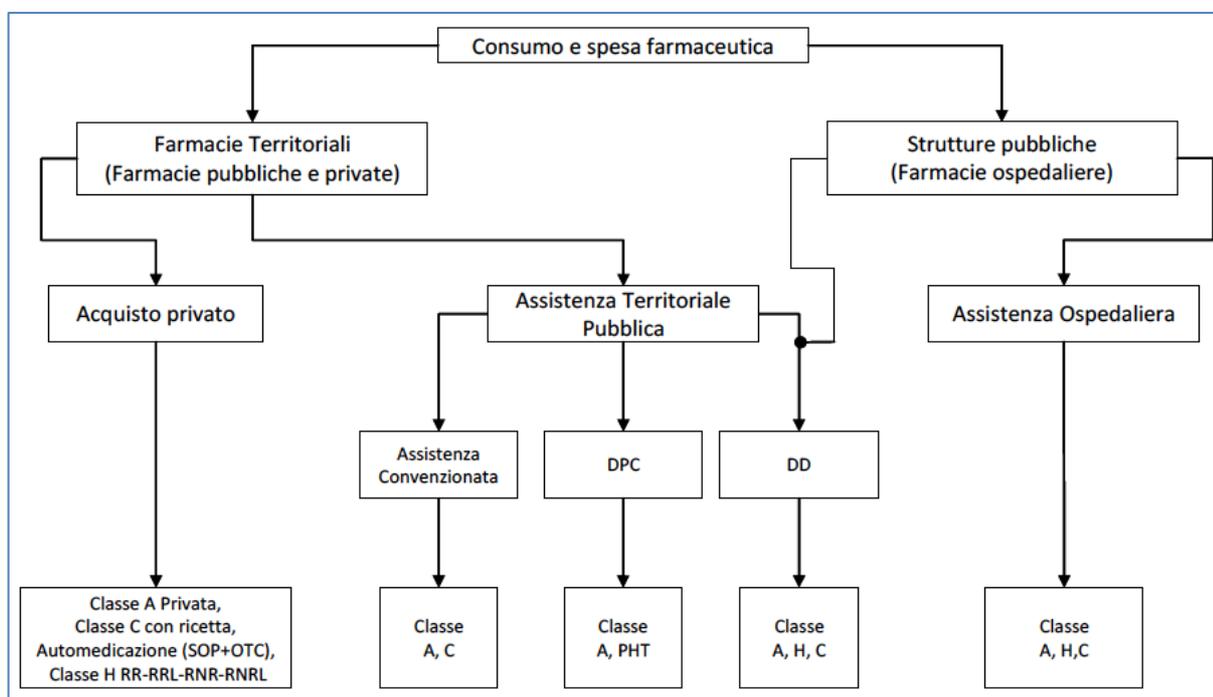
Nel 2013, la spesa farmaceutica convenzionata lorda di fascia "A" è ammontata a 11.226 milioni di Euro, che diventano 8.863 al netto delle compartecipazioni dei cittadini pari a 1.436 (558 in conto *ticket* e 878 in conto *reference pricing*) e dello sconto obbligatorio al Ssn (927). Il quadro della spesa lorda di fascia "A" è completato da 3.003 milioni di Euro maturati nei canali della distribuzione diretta e in-nome-e-per-conto, e da 1.142 miliardi di farmaci "A" a carico del privato (acquistati privatamente, non mutuati). In totale, la spesa pubblica lorda di fascia "A" è ammontata a 14.229 milioni di Euro, che diventano 11.866 al netto delle compartecipazioni dei cittadini. Nello stesso anno: la spesa farmaceutica di fascia "C" con prescrizione ("C-Op") è stata di 2.966 milioni di Euro; la spesa di fascia "C" senza prescrizione maturata nel canale delle farmacie ("C-Sop" comprendente anche i prodotti "C-Otc") è stata di 2.298 milioni di Euro; la spesa farmaceutica ospedaliera ("H" comprendente i farmaci utilizzati all'interno di Drg) è stata di 5.422 milioni di Euro. I dati sono di fonte OSMED, "L'uso del farmaci in Italia – Rapporto Nazionale 2013".

Spesa farmaceutica nel 2013, mln di Euro
Tutti i canali a esclusione di parafarmacie e Gdo



fonte: elab. Ncs su dati OSMED (2014)

Per rendere più agevole la lettura dei dati, si riporta di seguito uno schema del piano dei conti adottato da OSMED per la classificazione della spesa farmaceutica. Sono compresi tutti i canali di distribuzione a esclusione di parafarmacie e grande distribuzione organizzata:



fonte: OSMED (2014)

Il comparto dei prodotti Sop, inclusi i canali extra farmacia, può essere approfondito su dati di fonte ANIFA, *“Il mercato farmaceutico non-prescription in Italia nel 2013”*.

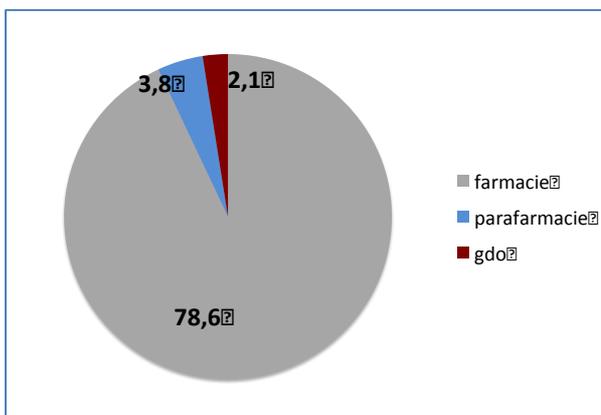
A quasi dieci anni dalla riforma “Bersani” che ha permesso la vendita dei prodotti Sop nelle parafarmacie e nella Gdo, oltre il 90% del mercato, sia in volumi che in valori, continua a passare per il canale delle farmacie tradizionali. Sui Sop non da automedicazione (i Sop non appartenenti alla sottocategoria degli Otc), nel 2013 le farmacie hanno coperto il 93% delle vendite in volumi e il 94,5 in valore. Sugli Otc le percentuali si riducono un po’ ma restano sempre preponderanti: poco meno di 91% in volumi e poco meno di 92% in valore.

Il secondo canale per importanza, anche se ben staccato dalla distribuzione tradizionale, è quello delle parafarmacie: sui Sop-non-Otc le parafarmacie hanno realizzato una quota di mercato pari a 4,5% in volumi e 4% in valore, che sugli Otc diventano, rispettivamente, poco meno di 5,6% e quasi 5,4%.

È rimasto circoscritto e sotto le attese l’impegno della Gdo: sui Sop-non-Otc circa 2,1% del mercato in volumi e circa 1,6% in valore, che sugli Otc diventano, rispettivamente, 3,7% e poco più di 2,9%. Un colpo d’occhio complessivo è offerto dai grafici alle pagine seguenti.

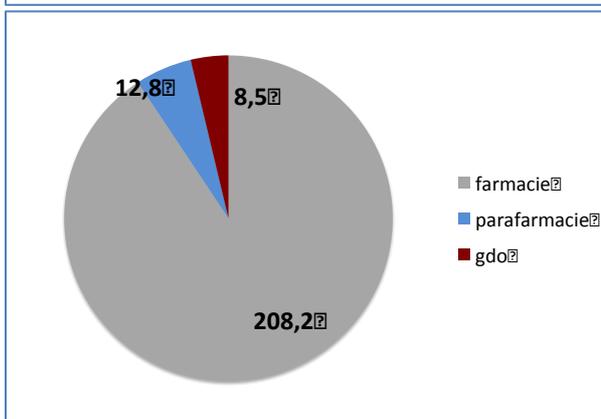
Se si analizza l’andamento delle quote di mercato tra il 2007 e il 2013 (dati di fonte ANIFA, cit.) emerge che, dopo un primo impatto di rilievo (tra il 2006 e il 2007 3,5 p.p. di mercato passati al di fuori del canale delle farmacie, altri 3,3 p.p. tra il 2007 e il 2008), i successivi progressi sono stati molto più lenti (tra il 2011 e il 2012 c’è anche un lieve recupero della canale tradizionale a scapito della Gdo).

Dimensioni del mercato per canale distributivo



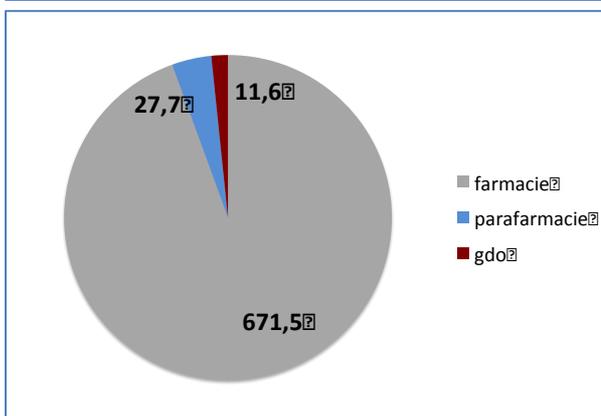
Fascia C-Sop

Farmaci Sop non da automedicazione
Volumi in mln. di confezioni



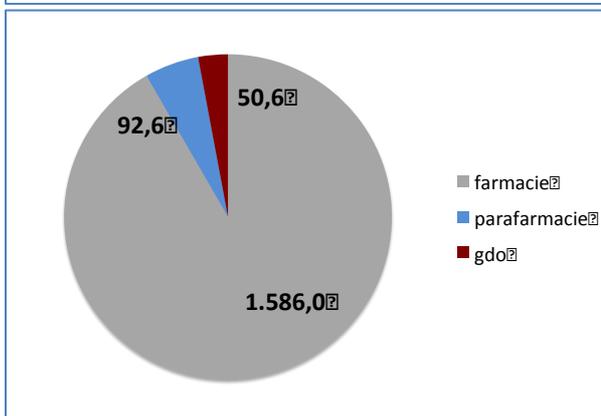
Fascia Cbis-Sop (cd. Otc)

Farmaci Sop da automedicazione
Volumi in mln. di confezioni



Fascia C-Sop

Farmaci Sop non da automedicazione
Valori in mln. di Euro (vendite al pubblico)

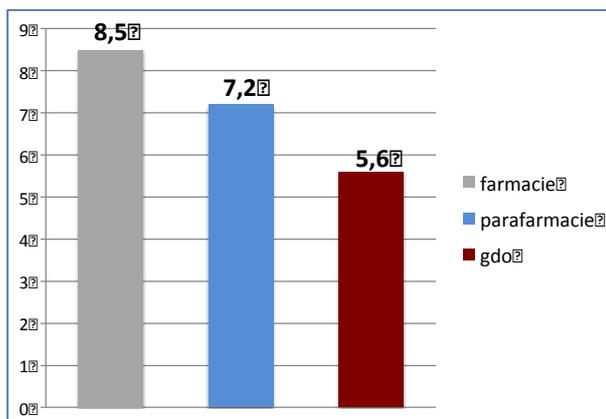


Fascia Cbis-Sop (cd. Otc)

Farmaci Sop da automedicazione
Valori in mln. di Euro (vendite al pubblico)

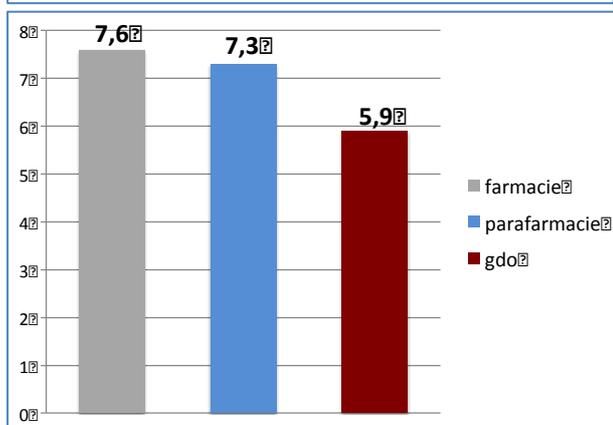
fonte: elab. Ncs su dati ANIFA (2014)

Prezzi medi al consumo per canale distributivo



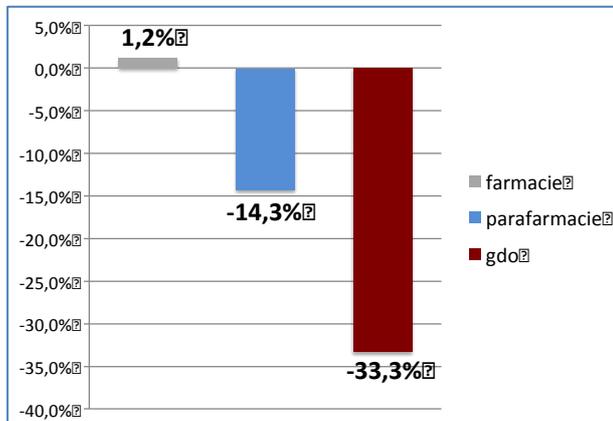
Fascia C-Sop

Farmaci Sop non da automedicazione
Prezzi medi per confezione in Euro



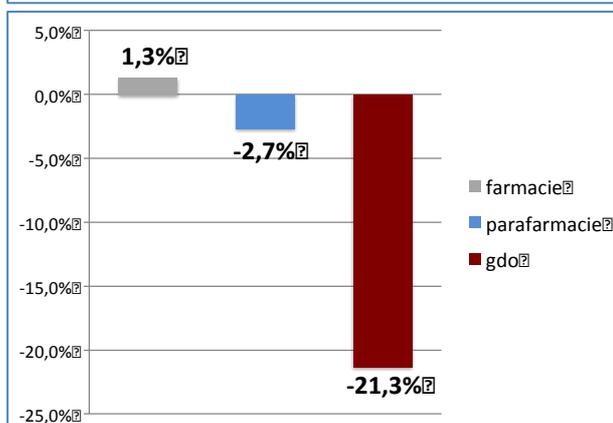
Fascia Cbis-Sop (cd. Otc)

Farmaci Sop da automedicazione
Prezzi medi per confezione in Euro



Fascia C-Sop

Farmaci Sop da automedicazione
Scarti % di prezzo medio per canale distr.
(scarti vs. media complessiva di mercato)



Fascia Cbis-Sop (cd. Otc)

Farmaci Sop da automedicazione
Scarti % di prezzo medio per canale distr.
(scarti vs. media complessiva di mercato)

fonte: elab. Ncs su dati ANIFA (2014)

Riepilogo degli effetti della riforma della distribuzione al dettaglio (dati 2013)

fascia "A"	spesa territoriale lorda = 14.229 Euro/mln. spesa territoriale netta = 11.866 Euro/mln. spesa territoriale convenzionata lorda = 11.226 Euro/mln. spesa territoriale convenzionata netta = 8.863 Euro/mln.
fascia "C-Op"	spesa a carico cittadini = 2.966 Euro/mln.
fascia "A" a carico del privato	spesa a carico cittadini = 1.142 Euro/mln.
Effetto 1 <i>rimozione della pianta organica e dello uniform price nazionale sui prodotti di fascia "A" in convenzione</i>	risparmi strutturali stimabili nella forchetta $\min 15\% * 11.226 - 927^* = \text{ca. } 750 \text{ Euro/mln.}$ $\max 30\% * 11.226 - 927 = \text{ca. } 2,5 \text{ Euro/mln.}$ * 927 Euro/mln. è lo sconto obbligatorio già esistente e che sarebbe incorporato nelle scelte di libero sconto
Effetto 2 <i>farmaci "C-Op" vendibili in parafarmacia e in corner Gdo</i>	risparmi strutturali per i cittadini stimabili nella forchetta $\min 15\% * 2.966 \text{ Euro/mln} = \text{ca. } 450 \text{ mln/Euro}$ $\max 30\% * 2.966 \text{ Euro/mln} = \text{ca. } 890 \text{ mln/Euro}$
Effetto 3 <i>la riduzione di spesa in fascia "A" si estende anche ai farmaci acquistati privatamente</i>	risparmi strutturali per i cittadini stimabili nella forchetta $\min 15\% * 1.142 \text{ Euro/mln} = \text{ca. } 170 \text{ mln/Euro}$ $\max 30\% * 1.142 \text{ Euro/mln} = \text{ca. } 340 \text{ mln/Euro}$
Effetto 4 <i>se la riduzione spesa privata Effetto2+Effetto3 fosse di 600 milioni di Euro, queste risorse ...</i>	... unite ai 558 milioni di Euro di <i>ticket</i> già esistenti, renderebbero possibile disegnare un copay proporzionale pari in media a: $\rightarrow 8\%$ dei farmaci "A" netti di RP* (13.396 Euro/mln.) $\rightarrow 6\%$ dei farmaci "A" netti di RP e "H" (18.818 Euro/mln.) * RP = controvalore del <i>reference pricing</i>
Effetto 5 <i>il copay percentuale in fascia "A" ...</i>	... permetterebbe di trasmettere stimoli pro concorrenziali a monte della filiera ai produttori, favorendo la diffusione delle copie più economiche nel comparto <i>off-patent</i>
Combinazione dinamica dei 5 Effetti	la riforma della distribuzione non riguarda solo le farmacie ma coinvolge anche i produttori e il funzionamento degli strumenti di regolazione (<i>copay</i> e <i>reference pricing</i>)

Effetto 1 + Effetto 2 + Effetto 3 = "valore" della pianta organica

fonte: elab. Ncs / www.reforming.it su OSMED (2014) e ANIFA (2015)

Per quanto riguarda i prezzi al consumo praticati dai tre canali di distribuzione, nel 2013 gli scarti più ampi sono emersi nel comparto Sop-non-Otc, dove le parafarmacie hanno mediamente praticato sconti di circa il 15% rispetto alla farmacia tradizionale, percentuale che ha superato il 33% nel confronto tra Gdo e farmacia tradizionale. Scarti più contenuti nel comparto Otc, dove le parafarmacie hanno commercializzato con uno sconto medio di circa il 3% rispetto alle farmacie, percentuale che ha superato il 21% nel confronto tra Gdo e farmacia tradizionale.

Si tratta di un *range* di sconto che si era già manifestato all'indomani del decreto "Bersani" (tra il 2006 e il 2007) e che, nel suo ordine di grandezza, si è grossomodo mantenuto nel tempo, nonostante i volumi canalizzati al di fuori delle farmacie siano rimasti contenuti (al di sotto del 10% del mercato).

Che cosa accadrebbe se fosse cancellata la pianta organica delle farmacie e fosse permesso a ciascun esercizio di praticare liberamente sconti sul prezzo di vendita al consumo, fermo restando il limite di prezzo massimo al consumo sul territorio nazionale (fissato al momento dell'ammissione al rimborso), e fermo restando che il singolo esercizio deve praticare lo stesso trattamento a tutti i cittadini-acquirenti?

Con la riforma "Bersani" (che ha completato la precedente "Storace"), la liberalizzazione della vendita dei farmaci Sop altro non è stata se non la rimozione della pianta organica e dello *uniform price* su questo specifico comparto di prodotti. Dal 2007 in poi è stato possibile osservare sperimentalmente l'effetto della eliminazione delle strozzature alla vendita, che si è potuta svolgere anche al di fuori delle farmacie tradizionali, sotto il vincolo della presenza di farmacista abilitato e nel rispetto delle regole di qualità e sicurezza degli spazi.

Effetto 1 - Fascia "A" in convenzione

Nel comparto dei prodotti Sop non da automedicazione - quello più *borderline* con i farmaci a prescrizione obbligatoria - la liberalizzazione della vendita ha fatto emergere sconti sui prezzi al consumo compresi nella forchetta 15%-30%. Se applicata *tel quel* alla spesa convenzionata lorda di fascia "A" (11.226 Euro/mln., dato ultimo del 2013)¹, questa forchetta riporta potenziali risparmi compresi tra 1,7 e 3,4 miliardi di Euro all'anno. Da questi valori deve esser sottratto lo sconto obbligatorio che le farmacie già corrispondono al Ssn e che, in un contesto liberalizzato, sarebbe incorporato nello sconto praticabile liberamente. Al netto dello sconto obbligatorio, la forchetta dei risparmi strutturali è stimabile in 750 - 2.500 milioni di Euro (cfr. tavola pag. 5). Ordini di grandezza importanti, e non solo adesso che economia e finanza pubblica sono in affanno. Parafarmacie e *corner* Gdo hanno già l'obbligo di dotarsi di tutti i requisiti - di capitale umano e strumentale - esistenti nella farmacia tradizionale. La forchetta di sconto osservata sui Sop può, proprio per questa ragione, essere traslata in fascia "A" senza

¹ Si considera la possibilità di sconto solo sulla spesa convenzionata, escludendo la spesa che matura nel canale diretto e in quello in-nome-e-per-conto. La spesa è quella lorda, corrispondente al venduto al consumo, indipendentemente da come il suo finanziamento si scompone in quota a carico del Ssn (8.863 Euro mln.), quota a carico delle compartecipazione dei cittadini (1.438), quota riassorbita con lo sconto obbligatorio che, ai fini delle computazioni, è riassorbito nello sconto praticabile liberamente. La distribuzione diretta avviene attraverso le farmacie ospedaliere, dove non vale l'assetto regolatorio delle farmacie territoriali. In realtà, effetti indiretti del superamento della pianta organica e dello *uniform price* si potrebbero avere anche nel canale in-nome-e-per-conto, come risultato del minor poter contrattuale della singola farmacia rispetto alla Asl o alla Ao che fa domanda del servizio in-nome-e-per-conto. Per prudenza, tuttavia, si esclude anche la spesa che matura nel canale in-nome-e-per-conto.

timore di trascurare differenze nei costi operativi (fissi e variabili) che altrimenti richiederebbero diversa copertura nei prezzi di vendita. Volendo, per prudenza, fare riferimento alla percentuale di sconto fatta registrare solo dalle parafarmacie (15%), il *lower bound* dei risparmi in fascia “A”, 750 milioni di Euro all’anno, continua a rimanere significativo. Un termine di paragone può essere la capitalizzazione del Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze, che ogni anno affronta problemi di capitalizzazione e che non supera i 400 milioni di Euro con forte probabilità di subire riduzioni già del prossimo anno.

Effetto 2 - Fascia “C-Op”

Alla razionalizzazione appena prospettata se ne potrebbe aggiungere un’altra. Se i farmaci di fascia “C-Op” divenissero dispensabili - come tra l’altro auspicato ormai da anni dall’Agcm - anche al di fuori del canale tradizionale (nelle parafarmacie e nei *corner* della Gdo purché sempre con la salvaguardia della presenza *in loco* di un farmacista abilitato), e se su di loro fosse praticabile il libero sconto, la spesa a carico dei cittadini potrebbe ridursi di un ammontare annuo compreso tra 450 e 890 milioni di Euro. Questi ordini di grandezza risultano dall’applicazione della forchetta di sconto 15%-30% alla spesa di fascia “C-Op” (2.966 Euro/mln., dato ultimo del 2013). Ovviamente la cancellazione della pianta organica e dello *uniform price* in fascia “A” può combinarsi con la liberalizzazione della vendita dei farmaci di fascia “C-Op” al di fuori delle farmacie tradizionali². Gli effetti si sommerebbero. L’ampliamento delle categorie di prodotti canalizzabili al di fuori della farmacia tradizionale darebbe nuovo impulso all’apertura di parafarmacie e *corner* Gdo, così rendendo concretizzabili sconti anche superiori alla forchetta osservata nel 2013 e negli anni precedenti. Su canali di vendita che fanno dell’efficienza e della concorrenza *à la Bertrand* (concorrenza di prezzo) i loro punti di forza, l’aumento dei volumi è condizione necessaria per poter funzionare bene, con effetti positivi che si estenderebbero anche alla vendita dei farmaci Sop che già può avvenire al di fuori delle farmacie. Se avessero intermediato volumi più ampi, probabilmente le parafarmacie avrebbero potuto praticare sconti medi superiori al 15%, collocandosi su valori intermedi della forchetta 15%-30% (un po’ più vicino allo sconto medio praticato dei *corner* della Gdo).

Effetto 3 - Fascia “A” acquisti privati

Anche i prodotti di fascia “A” acquistati privatamente sarebbero interessati dalla rimozione della pianta organica e dello *uniform price*. Applicando, come in precedenza, la forchetta di sconto 15%-30%, emergono potenziali risparmi per le famiglie compresi tra 170 e 340 milioni di Euro all’anno. Considerata la natura strutturale dei risparmi, anche questo è un ordine di grandezza rilevante sul piano di policy.

² Permettere la vendita dei prodotti di fascia “C-Op” nelle parafarmacie e nei *corner* della Gdo equivale tout court a eliminare, per questo comparto di farmaci, la pianta organica. Non ci sarebbe più contingentamento dei punti di offerta.

Effetto 4 - Risparmi complessivi per le famiglie

In totale, dalla riforma della fascia “A” (Effetto 3) della fascia “C-Op” (Effetto 2) si libererebbero risorse in una forchetta di circa 600 – 1.200 milioni di Euro all’anno all’interno dei bilanci delle famiglie. Sarebbe una boccata di ossigeno importante soprattutto alla luce della sua strutturalità. E se si hanno dubbi sull’entità di queste risorse, paragonate per esempio al costo fiscale del bonus di 80 Euro che è stimato esser significativamente più alto, un termine di paragone efficace può essere di nuovo il Fondo Nazionale per le Non Autosufficienze, che per tanti anni non ha più ricevuto capitalizzazione e che nel 2014 ha contato per 250 milioni, nel 2015 conterà per 400 milioni senza sicurezza di poter restare a questo livello anche negli anni successivi perché mancano fonti di copertura strutturali³. Se si hanno in mente queste grandezze, anche il solo *lower bound* della forchetta dei risparmi (600 milioni di Euro all’anno), rivela la sua importanza sul piano della policy e per gli equilibri del welfare system.

Effetto 5 - Ridisegno del copay

Se anche si considerano i soli *lower bound* dei risparmi ottenibili dall’Effetto 3 e dall’Effetto 2, i 600 milioni di Euro all’anno risparmiabili in fascia “A” ad acquisto privato e in fascia “C-Op” potrebbero avere anche un’altra destinazione. Quello spazio creato nei bilanci delle famiglie potrebbe sostenere la revisione dello schema delle compartecipazioni ai costi (*copay*) dei prodotti di fascia “A” a carico del Ssn. Unite ai 558 milioni di Euro dei *ticket* già esistenti (ultimo dato del 2013)⁴, le nuove risorse concorrerebbero a creare le basi per l’introduzione di un *copay* in percentuale del prezzo del farmaco che in media potrebbe valere l’8% circa: il rapporto tra, da un lato, 1.158 milioni di risparmi e, dall’altro, la spesa di fascia “A” al netto del reference pricing, pari a $14.229 - 833 = 13.396$ milioni di Euro⁵. Una sintesi degli effetti è nella tavola a pagina 5. Come parte del disegno del nuovo strumento regolatorio, la percentuale andrebbe coniugata con esenzioni e abbattimenti per tener conto di situazioni economiche e sanitarie del singolo cittadino e del suo nucleo familiare (anche con uno specifico riferimento all’Ise-Isee). La sistematizzazione del *copay* offrirebbe anche la possibilità di risolvere la frammentazione e l’irrazionalità con cui questo strumento è stato applicato nelle Regioni e addirittura a livello sub regionale nell’ultimo quindicennio, uno degli “effetti collaterali” della incompiuta riforma federalista.

³ Dal sito istituzionale dell’Inail:

<http://www.superabile.it/web/it/REGIONI/Lazio/News/info-179212294.html>,

http://www.superabile.it/web/it/CANALI_TEMATICI/Superabilex/News/info-859751360.html,

http://www.superabile.it/web/it/CANALI_TEMATICI/Superabilex/Inchieste_e_dossier/info-179210249.html.

⁴ I 558 milioni si riferiscono al ticket propriamente detto. Vi si devono aggiungere, per completare il quadro delle compartecipazione dei cittadini alla spesa di fascia “A”, 878 milioni di Euro derivanti dall’applicazione del reference pricing sui prodotti off-patent.

⁵ Il *copay* percentuale interesserebbe tutta la fascia “A”, anche quella canalizzata per via diretta e in-nome-e-per-conto. La spesa su cui inciderebbe il *copay* sarebbe quella al netto di quanto già corrisposto come compartecipazione del cittadino attraverso il reference pricing.

Si potrebbe prendere in considerazione anche un'altra ipotesi: quella di introdurre un *copay* percentuale non solo sulla fascia "A" ma anche sulla fascia "H" (dando separata evidenza del costo del farmaco all'interno dei costi complessivi del Drg). In tal caso il *copay* potrebbe valere in media il 6% circa: il rapporto tra, da un lato, 1.158 milioni di risparmi e, dall'altro, la somma della spesa di fascia "A" al netto del reference pricing e della spesa di fascia "H", pari a $14.229 - 833 + 5.422 = 18.818$ milioni di Euro. Si reperirebbero le risorse strutturali per finanziare uno strumento di *governance* (controllo della spesa, trasparenza, responsabilizzazione della struttura curante) di cui la spesa farmaceutica ospedaliera è rimasta priva. Ovviamente, se sul fronte della fascia "A" sono necessarie cautele per tener conto delle condizioni economiche e sanitarie del paziente e del suo nucleo familiare, tanto più importanti queste cautele diventano in fascia "H", perché i farmaci utilizzati nei Drg possono raggiungere costi anche molto elevati. Il disegno del *copay* percentuale dovrà tenerne necessariamente conto (con franchigie, abbattimenti, oppure anche differenziando la percentuale applicabile sulla spesa "A" da quella applicabile in "H").

Effetto 6 - Virtuosità sistemica

Il *copay* percentuale ha il pregio di rendere sensibili i pazienti-acquirenti rispetto al prezzo del farmaco, limitando il *moral hazard* che può manifestarsi nei contratti assicurativi (la rimborsabilità del farmaco "A" è il frutto della copertura assicurativa pubblica). I *ticket* a somma fissa, oggi in uso, non hanno questa proprietà. L'attenzione del paziente-acquirente a minimizzare la spesa trasmette stimoli pro concorrenziali a monte della filiera del farmaco, ai produttori, favorendo sia la diffusione delle copie più economiche nel comparto dei prodotti *off-patent*, sia la diversificazione del packaging (per adattarlo il più possibile alle durate prevalenti dei trattamenti). Più ricco e dinamico è il comparto degli *off-patent*, meglio funziona anche l'altro strumento di regolazione, il *reference pricing* (dove altrimenti si può manifestare quella che in letteratura è chiamata sclerosi del prezzo di riferimento). Da questo punto di vista, la riforma della distribuzione al dettaglio si pone come crocevia per rinnovare il disegno regolatorio della filiera del farmaco nel suo complesso, e per stimolare l'efficienza anche a livello dei produttori. La diffusione delle copie economiche (*branded* o *unbranded* non fa differenza, quello che conta è il *pricing*) aiuta il controllo della spesa e, a parità di risorse che il bilancio del Ssn può dedicare alla farmaceutica, permette una endogena rigenerazione delle stesse a favore dei prodotti innovativi, sia quelli di fascia "A" che quelli di fascia "H". È soprattutto in fascia "H" (i farmaci utilizzati nei Drg ospedalieri) che da tempo si stanno registrando le dinamiche di spesa più intense, con l'arrivo sul mercato di farmaci innovativi essenziali in trattamenti salvavita. Ammodernare ed efficientare la distribuzione territoriale è necessario anche per questo motivo, per ristrutturare l'allocazione delle risorse e renderla coerente coi fabbisogni.

Il Ministro Federica Guidi ha annunciato, alla fine del 2014, una nuova stagione di liberalizzazioni "[...] con l'obiettivo di rimuovere incrostazioni e rendite di posizione che da troppo tempo frenano crescita e occupazione".

Intervenendo alla "Giornata Europea della Concorrenza", organizzata dall'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato nell'Ottobre 2014, il Sig. Ministro ha sottolineato l'importanza della concorrenza per ridurre i prezzi, dare pluralità all'offerta, stimolare la

diversificazione dei prodotti e l'innovazione⁶. *“Più che mai in questa delicata congiuntura economica dell'Europa, caratterizzata dalla esiguità delle risorse a disposizione dei Governi nazionali, si evidenzia l'importanza di una efficace azione, non solo di tutela, ma anche di promozione della concorrenza sui mercati. Spesso si tratta di riforme a costo zero, capaci di contribuire al rilancio dell'economia del continente”*.

La riforma della distribuzione al dettaglio dei farmaci è tra quelle a costo zero e il Ministro la ha inserita tra i punti in *agenda*. Non esistono motivazioni economiche / giuridiche / sanitarie per impedire che un farmacista laureato e abilitato possa avviare la propria farmacia, prodigandosi in positiva concorrenza con tutti gli altri. In Italia sono circa 80mila i farmacisti abilitati, contro le circa 17mila farmacie contemplate dalla pianta organica.

Un potenziale professionale e produttivo che i titolari *incumbent* tengono in disparte a danno dei cittadini e del Ssn. La copertura territoriale sarebbe, in potenza, quadruplicabile. E corrispondentemente si potrebbero abbattere in maniera sostanziale i costi dei turni di apertura straordinaria (notturna, festiva), spesso adottati dai titolari per giustificare remunerazioni aggiuntive. Con l'ingresso di nuovi professionisti liberati dal peso della pianta organica, la turnazione potrebbe contare su un numero maggiore di esercizi ed esser più graduale e equilibrata nel corso dell'anno, con vantaggi anche sul piano della qualità.

Sono pretestuose tutte le difficoltà che le associazioni di categoria vanno, ormai da diverso tempo, rivendicando. La sostenibilità economico-finanziaria del servizio universale può essere costruita attraverso un meccanismo di remunerazione *ad hoc* solo per le farmacie in zone svantaggiate, senza distorcere le regole generali di svolgimento dell'attività che riguardano la maggior parte degli esercizi che in zone svantaggiate non sono. Inoltre, il presidio delle zone svantaggiate potrebbe diventare la finalità precipua cui dedicare la proprietà pubblica (comunale) degli esercizi, anche attraverso la creazione di reti di filiali di farmacie ospedaliere (collegate con gli ospedali più vicini).

Quanto alla giusta redditività dell'esercizio farmaceutico in sé (al di là delle zone svantaggiate), il rinnovamento delle condizioni produttive - con possibilità di *incorporation*, di creazione senza limitazioni di catene di esercizi, di apertura della proprietà anche a non farmacisti, di maturazione di economie di scala/scopo - testimonierebbe quanti opportunismi si nascondono oggi dietro lo strumento della pianta organica⁷. Nella tavola a pagina 5, se si sommano i valori degli Effetti 1,2 e 3 si ha un ordine di grandezza delle risorse assorbite dalla pianta organica, della rendita di posizione degli *incumbent*.

Per di più, farmacie e farmacisti dovrebbero, nella prospettiva *multiservice* che adesso si è finalmente aperta, ricercare nuovi guadagni nelle prestazioni ad alto valore aggiunto che potranno fornire ai cittadini⁸, e che concorreranno a coprire i costi fissi e i costi congiunti di uno stesso esercizio aperto a coinvolgere e associare professionalità diverse per lavori in *equipe*. Si tratterebbe anche della riscoperta dei contenuti più medico-scientifici della

⁶ Qui l'intervento del Ministro: http://www.sviluppoeconomico.gov.it/images/stories/documenti/_antitrust_2014.pdf.

⁷ Cfr. "Le farmacie nel Diritto dell'Economia", disponibile su [Reforming.it](http://www.reforming.it/doc/298/le-farmacie-nel-diritto-dell-economia.pdf) (<http://www.reforming.it/doc/298/le-farmacie-nel-diritto-dell-economia.pdf>).

⁸ Esami diagnostici, ritiro/consegna referti, servizio di prenotazione per visite ospedaliere, etc.. In prospettiva, il novero potrebbe anche aumentare, facendo della farmacia un centro ambulatoriale polispecialistico, collegato al Ssn e in collaborazione con il Ssn. È questa la sfida da cogliere per il futuro.

professione di farmacista, con gratificazione per il capitale umano migliore e soprattutto per i giovani freschi di studi e di specializzazione.

In conclusione, una vera e strutturale razionalizzazione della *governance* della spesa farmaceutica non può prescindere dal profondo cambiamento della distribuzione al dettaglio. Da questo snodo passano anche gli sforzi per migliorare il livello di concorrenzialità e trasparenza delle imprese produttrici dei farmaci, e gli sforzi per dare *governance* e risorse più adeguate all'assistenza farmaceutica ospedaliera. Gli effetti della riforma andrebbero al di là della distribuzione, al di là delle farmacie.

Ci si augura che le valutazioni di impatto qui presentate possano aggiungere impulso ai lavori del Ministero dello Sviluppo Economico per scelte coraggiose e lungimiranti.

Agenda:

- 1) *Medesima agenda di pag. 47*

LA REGOLAMENTAZIONE DEI FARMACI OFF-PATENT: IL PREZZO DI RIFERIMENTO E LE GARE

di Simone Ghislandi

Sommario:

Per i farmaci da sintesi chimica la definizione di equivalenza è più semplice che per quelli di origine biochimica. Sui primi, il reference pricing può essere applicato senza timore di indurre sostituzioni inadeguate. L'Italia, con la definizione molto stringente di perimetro di equivalenza, ha scelto la massima tutela. Inoltre, la letteratura non evidenzia alcun impatto negativo del RP sull'attività di R&S. Sui secondi, i farmaci biochimici, la definizione di equivalenza è più complessa per varie ragioni, tant'è vero che in molti Paesi v'è l'obbligo della continuità di trattamento. Lo strumento per stimolare concorrenza è quello delle gare. Sul disegno ottimale della gare e sui loro effetti di lungo periodo (soprattutto in presenza di aggiudicazione a lotto unico) non esistono ancora orientamenti consolidati. Uno strumento di governance per stimolare interazione concorrenziale appare tuttavia indispensabile, alla luce dei costi dei prodotti di nuova generazione e della domanda di trattamenti innovativi attesa nei prossimi anni. Bisogna ottimizzare al massimo il funzionamento delle gare, evitando frammentazioni territoriali, duplicazioni di costi, inutile burocrazia.

Introduzione

Alla scadenza della copertura brevettuale o del certificato protettivo complementare di un principio attivo viene meno il monopolio legale che caratterizza il farmaco nei suoi primi anni di permanenza sul mercato. Una differente normativa viene ad essere applicata sia in fase di autorizzazione al commercio sia in fase di rimborso dei prodotti. Dal punto di vista dell'autorizzazione al commercio, in Italia il legislatore ha regolamentato la materia con la legge 425 del 1996.

Alla scadenza della copertura brevettuale, il Ministero della Sanità autorizza, su domanda, l'immissione in commercio di farmaci generici (più correttamente definiti "medicinali equivalenti" a partire dalla legge 149 del 2005), farmaci cioè "a base di uno o più principi attivi a brevetto scaduto, identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo seguita dal nome del titolare dell'autorizzazione dell'immissione in commercio"⁹. Nel settore dei farmaci biologici, l'equivalente dei generici sono i "biosimilari", a cui si applica una normativa differente e che verrà chiarita nell'ultima sezione.

In seguito alla regolamentazione dell'autorizzazione al commercio, è necessario porsi il problema di definire dei meccanismi di rimborso adatti alle nuove strutture di mercato. Il prezzo di riferimento e le gare rappresentano i meccanismi più comunemente adottati in

⁹ Sebbene il principio di bioequivalenza in presenza di eccipienti differenti sia qualche volta ancor oggetto di dibattito, l'obiettivo del capitolo è quello di definire la logica e l'impatto economico della normativa di riferimento. In quanto segue si assumerà pertanto che la bioequivalenza sia sufficiente per dimostrare l'omogeneità del prodotto generico rispetto al farmaco originatore.

questa fase. Il loro obiettivo è quello di sfruttare nel modo più efficiente e trasparente possibile la pressione competitiva che emerge naturalmente nei mercati *off-patent* alla scadenza del brevetto. Il presente capitolo si propone di presentare la struttura e gli effetti di questi meccanismi per come emergono dai risultati della letteratura internazionale, nonché di accennare all'evoluzione della normativa e del suo impatto a livello nazionale.

Il prezzo di riferimento

Il prezzo di riferimento (PR) prevede che l'autorità sanitaria (pubblica o privata) si impegni a rimborsare un prezzo massimo, il PR appunto, fissato come funzione dei prezzi dei prodotti facenti parti del mercato di riferimento. Una volta definito il PR, tutti i prodotti inclusi nel mercato di riferimento vengono rimborsati per intero se e solo se il loro prezzo è uguale o inferiore al PR. Al contrario, il paziente dovrà coprire di tasca propria l'eventuale differenza fra il prezzo effettivo del farmaco e il PR stesso qualora tale differenza fosse positiva. Nel rendere il paziente sensibile ad un prezzo maggiore a quello di rimborso e nel legare questo ai prezzi effettivamente osservati sul mercato, il PR si propone quindi di sfruttare la maggiore competitività fra prodotti farmaceutici che deriva dalla scadenza del brevetto, investendo i farmaci equivalenti di un ruolo di "price makers", senza però limitare il diritto di scelta fra varie marche da parte del cittadino.

Il PR è o è stato applicato, in varie versioni, nella maggioranza dei Paesi europei e rappresenta ad oggi il *benchmark* per quanto riguarda la regolamentazione dei mercati *off-patent* in presenza di copertura pubblica del prezzo. È quindi importante capire come il PR funzioni ed abbia funzionato nella nostra e nelle molte altre esperienze internazionali analizzate dalla letteratura scientifica, traendone, laddove possibile, lezioni riguardo alla sua applicazione.

La struttura del prezzo di riferimento

La struttura e, di conseguenza, l'impatto del PR possono variare notevolmente a seconda dello specifico disegno adottato. In particolare, la letteratura evidenzia tre parametri che possono fare la differenza e rispetto ai quali il regolatore deve, più o meno esplicitamente, fare una scelta precisa.

Definizione del mercato di riferimento - Il prezzo massimo di rimborso può applicarsi a tutti i prodotti con lo stesso principio attivo (*Generic Referencing*) oppure, in aggiunta, a tutti i prodotti che, pur con principi attivi differenti, possono essere giudicati come terapeuticamente equivalenti (*Therapeutic Referencing*). Da un punto di vista economico, se da un lato il *Generic Referencing* garantisce l'omogeneità dei prodotti facenti parte dello stesso mercato di riferimento, il *Therapeutic Referencing* è maggiormente in linea con le definizioni di mercato basate sulla sostituibilità dei prodotti, normalmente utilizzate dalle autorità antitrust di tutto il mondo¹⁰. In termini di impatto finanziario, è evidente che il *Generic Referencing*, limitando l'applicazione del PR a farmaci con lo stesso principio attivo, potrà avere un effetto

¹⁰ In genere due prodotti non farmaceutici fanno parte dello stesso mercato se un aumento del prezzo di uno induce un aumento della domanda nell'altro. Ovviamente, nel settore farmaceutico, con i prezzi regolati, non è possibile stimare queste risposte e i mercati vengono quindi definiti sulla base delle caratteristiche terapeutiche del prodotto. In linea di principio, però, la logica sottostante la definizione dei confini del mercato è la stessa utilizzata dal *Therapeutic Referencing*.

su un mercato relativamente limitato. D'altro lato, però, la definizione del mercato di riferimento nel *Therapeutic Referencing* è piuttosto problematica e facilmente contestabile. Inoltre, qualora il PR si applicasse a mercati terapeutici che includono prodotti ancora coperti da brevetto, potrebbe essere in contraddizione con il monopolio legale assicurato dal brevetto stesso.

Definizione del livello di rimborso - Il livello del PR è definito come una funzione dei prezzi esistenti sul mercato. È possibile utilizzare una media dei prezzi, una funzione più complessa (come, per esempio, regressioni statistiche), oppure, più semplicemente, il prezzo più basso in commercio. Funzioni più "aggressive" determinano livelli minori di PR, perchè sfruttano meglio il meccanismo competitivo. Si pensi, per esempio, a un PR definito come mediana dei prezzi esistenti. Tutti i prodotti con prezzi al di sotto del PR (il 50% del mercato!) hanno incentivo ad alzare il proprio prezzo al livello del PR. Un prezzo al di sotto del PR, infatti, non sarebbe associato a maggiori vendite (sotto il PR, il farmaco è interamente rimborsato a prescindere dal suo prezzo), ma solo a minori fatturati per unità vendute. Tutto ciò non accade però in un PR aggressivo (come quello definito in Italia): se, per esempio, il PR è fissato pari al prezzo minimo, tutti gli altri prodotti possono solo decidere se abbassare il proprio prezzo o accettare una perdita di domanda. È stato poi anche dimostrato che quando il PR dipende da valori medi dei prezzi esistenti è più facile che si verifichino fenomeni collusivi fra gli attori coinvolti nel processo competitivo (Ghislandi, 2011). Va infine sottolineato come in qualche circostanza il PR venga definito direttamente dalle autorità indipendentemente dai prezzi effettivi osservati sul mercato. A parere di chi scrive, però, tale approccio, limitandosi a definire un livello di rimborso esogenamente imposto, rappresenta un meccanismo di controllo diretto dei prezzi e non si classifica come PR.

Definizione dei meccanismi di aggiornamento - La dinamica del PR rappresenta un argomento largamente sottovalutato dalla letteratura teorica. In generale, le leggi nazionali non determinano delle date precise per l'aggiornamento del PR. Le modalità e i modi in cui tale aggiornamento avviene determinano però la capacità dello strumento di riflettere i benefici di una maggiore competizione. In particolare, se nuovi prodotti entrano nel mercato con strategie di prezzo aggressive, il PR deve potersi ridurre in tempi brevi. Al contrario, bisogna anche essere sicuri che sotto il PR si mantengano gli incentivi alla competizione sul prezzo fra prodotti simili. Come mostrato dalla letteratura teorica, aggiornamenti frequenti sono fondamentalmente inutili se non accompagnati da periodi sufficientemente lunghi di "raffreddamento" dei prezzi (Ghislandi, 2011)¹¹. Esiste ancora poca consapevolezza fra le autorità sanitarie riguardo alla potenziale efficacia del PR nell'incentivare la competizione attraverso meccanismi di aggiornamento adeguatamente definiti.

In Italia il PR, introdotto dalla legge 405 del 2001, è calcolato rispetto a un mercato di riferimento rappresentando da tutti e soli i prodotti con lo stesso principio attivo, la stessa forma e lo stesso dosaggio (*Generic Referencing*) ed è fissato uguale al "prezzo più basso del farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale". Inoltre, la stessa 405/2001 sancisce il diritto/dovere di sostituzione da parte del farmacista, in base al quale questi "dopo avere informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco con il prezzo più basso", indipendentemente dalla marca contenuta nella prescrizione del medico.

¹¹ Per esempio, un congelamento dei prezzi nei mesi successivi ad un aggiornamento del PR potrebbe ridurre notevolmente i fenomeni collusivi e potrebbe incentivare una dinamica dei rimborsi più fedele alla naturale evoluzione dei prezzi in mercati con prodotti omogenei come questi.

Effetti del prezzo di riferimento nella letteratura scientifica

Galizzi et al (2011) riassumono gli effetti del PR per come quantificati dagli studi più robusti della letteratura scientifica internazionale. Qui si riprendono i punti fondamentali.

L'impatto sui prezzi - Il PR ha indotto una significativa riduzione nei prezzi dei prodotti in tutti i Paesi in cui è stato introdotto. Le riduzioni di prezzo sono state maggiori nei mercati con maggiore competizione fra generici. Per quanto riguarda l'Italia, uno studio recente ha stimato che il PR ha causato una riduzione nei prezzi pari a circa il 13% nei prodotti a brevetto scaduto (Ghislandi et al, 2013). La riduzione di prezzo è forte sia nel *Generic* che nel *Therapeutic Referencing*. Potenzialmente, anche i prezzi dei prodotti non direttamente appartenenti al mercato di riferimento ma terapeuticamente simili possono essere influenzati dal PR, anche in un *Generic Referencing*. Poca evidenza esiste però al riguardo. Così come rimangono essenzialmente da chiarire la dinamica del PR nel tempo e l'andamento dei prezzi dei farmaci generici in relazione al PR. Infine, riguardo ai farmaci di marca, è possibile anche con il PR incontrare fenomeni di "paradosso del generico", dove i prezzi dei prodotti di marca aumentano, anziché diminuire, con la maggiore competizione dei generici, per effetto della segmentazione del mercato in gruppi di consumatori più o meno "brand loyal".

L'impatto sulla spesa - La letteratura mostra un impatto abbastanza importante sulla spesa per i prodotti *off-patent*, impatto che, però, si concentra tutto nei periodi appena successivi alla scadenza brevettuale e all'introduzione del PR. La mancanza di una chiara strategia di aggiornamento del PR nel medio-lungo termine si riflette quindi in un beneficio limitato al breve periodo. In rapporto alla spesa totale per farmaci, invece, il PR definito come *Therapeutic Referencing* è ovviamente molto più efficace. In generale, però, i risparmi indotti dal PR sono ridotti se valutati dal punto di vista della spesa totale¹².

Impatto sulle quantità - Il PR si applica ai farmaci con obbligo di prescrizione. La domanda per il principio attivo non dovrebbe pertanto cambiare. Esiste però la possibilità che, in presenza di un *Generic Referencing*, le aziende inizino a promuovere prodotti simili ancora sotto protezione brevettuale. L'introduzione del PR, riducendo la profittabilità del mercato, incentiverebbe quindi uno spostamento verso altri principi attivi. Sebbene possibile, tale meccanismo è stato osservato in alcuni Paesi, ma non in Italia (Ghislandi et al, 2013). Sotto il *Therapeutic Referencing*, invece, si osserva comunemente uno spostamento della domanda verso il principio attivo meno caro all'interno dello stesso mercato di riferimento.

Impatto sulla salute - Se i pazienti iniziano ad utilizzare di più i prodotti meno costosi, si possono teoricamente allontanare, per ragioni solo economiche, dal prodotto a loro più adatto. Ciò potrebbe portare a delle conseguenze sulla loro salute e a maggiori consumi di servizi sanitari non farmaceutici. L'evidenza esistente, basata su studi condotti in Canada (Shneeweiss et al, 2002) e in Germania (Stargardt, 2010), non conferma questa ipotesi, anche se evidenzia un aumento del consumo di servizi sanitari non-farmaceutici nei periodi appena successivi all'introduzione di un PR con *Therapeutic Referencing*.

¹² Questo anche perchè la spesa dipende molto dalle politiche di prezzo sui nuovi prodotti.

Impatto sulla ricerca - In teoria, un PR troppo aggressivo riduce la profittabilità del ciclo di vita di un prodotto farmaceutico, riducendo l'incentivo a investire in Ricerca & Sviluppo. In realtà, va sottolineato che il PR interviene a brevetto scaduto, quindi si suppone che le aziende abbiano già recuperato l'investimento in ricerca. Sembra pertanto poco corretto caricare il PR anche di questa responsabilità. Rimane comunque il fatto che l'unico studio che ha tentato empiricamente di analizzare la questione, effettuato in Canada, non ha trovato alcuna relazione fra PR e riduzione degli investimenti in Ricerca & Sviluppo (Morgan e Cunningham, 2008).

Le gare per i biosimilari

La regolamentazione dei farmaci *off-patent* si complica ulteriormente quando si considerino i farmaci biologici e biosimilari. Due differenze in particolare rendono la competizione in questo settore molto specifica. Innanzitutto, anche se un farmaco biosimilare riproduce l'idea di un farmaco generico equivalente, in presenza dello stesso principio attivo differenti farmaci possono in realtà essere associati ad *outcome* diversi. Per questo, la procedura europea per registrare un prodotto come biosimilare è molto più complessa ed esigente rispetto a quella necessaria per commercializzare un medicinale equivalente¹³. In secondo luogo, mentre per i farmaci comuni la distribuzione avviene principalmente tramite farmacie, per i farmaci biologici sono gli ospedali o le ASL distribuire il prodotto.

Queste specificità del settore fanno sì che il RP per come descritto non sia applicabile con facilità ai farmaci biologici. Coerentemente, l'AIFA non include i biosimilari all'interno delle cosiddette "liste di trasparenza" (le liste dei prodotti *off-patent* sotto PR), né impone la sostituibilità automatica fra un farmaco originator e il relativo biosimilare¹⁴. Il PR quindi non si applica a questo insieme di prodotti. Allo stesso tempo, è necessario riconoscere che la scadenza brevettuale deve portare benefici economici che in qualche modo devono essere concretizzati. Date le caratteristiche del mercato appena descritto, il metodo più diretto è quello delle gare.

In una gara, l'acquirente definisce dei criteri qualitativi di omogeneità del prodotto e delle regole di scelta del vincitore (solitamente, il prezzo inferiore). Il prodotto vincente si aggiudica la fornitura in regime di monopolio, al prezzo dichiarato in gara, per il periodo di tempo definito dalla gara stessa. Si tratta quindi di un meccanismo di concorrenza per il mercato, anziché nel mercato, che garantisce in linea teorica degli effetti del tutto simili. In Italia, l'uso di gare a lotto unico come meccanismo concorrenziale nel settore degli *off-patent* biotecnologici si avvale del principio di "equivalenza terapeutica" consolidato grazie ad alcune sentenze della Corte dei Conti (2009 e 2011), in cui si afferma che i biosimilari possono essere "usati come equivalenti" del farmaco originatore, con la cautela "una volta iniziato il trattamento con un prodotto, di proseguirlo sempre con lo stesso". In particolare, la gara si riferisce quindi al trattamento dei pazienti cosiddetti *naive*, quelli cioè che prendendo per la prima volta il prodotto, sarebbero sottoposti a trattamento sulla base del prodotto vincitore (Casadei, 2013).

¹³ L'EMA ha infatti stabilito che i biosimilari devono soddisfare il "principio di comparabilità", che richiede studi clinici e farmacologici specifici per ogni indicazione del farmaco originator.

¹⁴ Si veda il *position paper* AIFA del Maggio 2013.

Il dibattito riguardo l'equivalenza o meno fra farmaci biosimilari esime dagli scopi della presente analisi. Più rilevante ai nostri fini è notare come una gara sia in realtà un meccanismo concorrenziale abbastanza simile a un PR, ma con due fondamentali differenze.

Primo, in una gara il vincitore diventa il solo fornitore del prodotto (anche se, nel nostro caso, solo per i pazienti *naïve*). In questo senso rappresenta uno strumento di concorrenza piuttosto estremo, in quanto il costo associato all'arrivare secondo è molto alto. Alcuni produttori potrebbero persino decidere di uscire *tout court* dal mercato, riducendo i potenziali benefici derivanti dalla concorrenza nei periodi successivi (non è detto infatti che i produttori meno efficienti rimangano tali per sempre).

In secondo luogo, una gara è generalmente definita a livello locale o regionale e fissa dei limiti di tempo della fornitura in modo piuttosto preciso. Ciò contribuisce a ridurre i problemi sottolineati al primo punto, creando opportunità alternative differenziate per aree geografiche. In linea con la teoria economica, però, la molteplicità geografica e temporale delle gare aumenta il rischio di fenomeni collusivi fra fornitori.

Dal punto di vista degli effetti delle gare, dato la novità dell'argomento, non esiste ancora un blocco di letteratura scientifica sufficiente per poter trarre conclusioni robuste. L'unico articolo internazionale ad oggi pubblicato analizza 191 gare a lotto unico per tre principi attivi (somatropina, filgrastim ed epoetina) condotte in Italia prima del Dicembre 2012. I risultati mostrano come le gare si siano dimostrate tanto più efficaci nel ridurre il prezzo di acquisto quanto maggiore il numero dei concorrenti: un partecipante in più ad una gara è in media associato ad una riduzione del 10% del prezzo di aggiudicazione (Curto et al., 2014). D'altro lato, nulla si conosce riguardo agli effetti di lungo periodo, né all'impatto di questi sistemi su variabili quali la spesa totale, le quantità e la salute dei cittadini.

Bibliografia

Casadei G. Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo? *Giornale Italiano di Farmoeconomia e Farmacoutilizzazione*. 2013; 2(5); 11-19

Curto A, Ghislandi S, Van de Vooren K, Duranti S, Garattini L. Regional tenders on biosimilars in Italy: an empirical analysis of awarded prices. *Health Policy*. 2014; 116; 182-7

Galizzi MM, Ghislandi S, Miraldo M. Effects of reference pricing in pharmaceutical markets: a review. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29; 17-33

Ghislandi S. Competition and the Reference Pricing Scheme for pharmaceuticals. *Journal of Health Economics*. 2011; 30; 1137-49

Ghislandi S, Armeni P, Jommi C. The impact of generic reference pricing in Italy, a decade on. *European Journal of Health Economics*. 2013; 14; 959-969

Shneeweiss S, Walker AM, Glynn RJ et al.: Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Eng J Med*. 2002; 346(11): 822-9

Morgan S, Cunningham C.: The effect of evidence-based drug coverage policies on pharmaceutical R&D: a case study from British Columbia. *Health Policy*. 2008; 3(3); 128-153

Agenda:

- 1) *Così come disegnato in Italia, il RP non ha controeffetti sull'attività di R&S. Anzi, è un importante strumento di efficientamento della spesa nel comparto degli off-patent*
- 2) *È necessario valorizzare al massimo questo strumento che, applicato su cluster molto stringenti come in Italia, è scevro da ricadute sulla salute*
- 3) *Per il buon funzionamento del RP è necessaria una distribuzione aperta a concorrenza e pronta a veicolare al consumatore i prodotti equivalenti più economici sia in termini di prezzo per unità di farmaco sia in termini di packaging (collegamento con i contributi di Salerno)*
- 4) *Oltre a rimuovere gli ostacoli che limitano la concorrenza nella distribuzione del farmaco, è necessario anche rivedere la remunerazione della distribuzione in fascia "A" verso un modello di prezzo massimo al consumo e libertà di praticare sconti con l'unico vincolo di non discriminare tra soggetti acquirenti (collegamento con i contributi di Salerno)*
- 5) *Campagne informative di massa aiuterebbero lo sviluppo sostanziale del comparto degli equivalenti off-patent, permettendo di liberare risorse da dedicare ai farmaci innovativi*
- 6) *Per quanto riguarda i farmaci da sintesi biologica, innovativi per definizione (almeno nei prossimi decenni) e di quasi esclusivo uso ospedaliero, i concetti di equivalenza e di sostituibilità sono complessi e in corso di studio, ed è d'obbligo la prudenza, a cominciare dalle regole di governo della spesa*
- 7) *A maggior ragione, proprio per evitare di dover "forzare" il controllo della spesa sul fronte dei farmaci biotecnologici, è importante riuscire a raggiungere la più alta efficienza nel comparto dei farmaci "tradizionali" da sintesi chimica, soprattutto lì dove il brevetto è arrivato a scadenza, soprattutto sul fronte territoriale*
- 8) *Se il disegno delle modalità di gara è complesso (lotto unico lotti multipli?, quale bacino di aggregazione?, etc.), decisi progressi devono essere compiuti nel verso della trasparenza, della riduzione dei burden amministrativi, della aggregazione delle domande di Ao e Asl almeno della stessa Regione, per ottimizzare programmazione, acquisti e spesa. Il tema della gestione centralizzata degli acquisti si pone anche per i farmaci biotecnologici, e in maniera più impellente che per i farmaci da sintesi chimica in-patent, dato il loro costo e la loro capacità spesso salvavita*

LA GOVERNANCE DEI FARMACI IN EUROPA

di Claudio Jommi

Sommario:

Giudicare il contenuto innovativo di un farmaco è complesso, e altrettanto complesso è farne scaturire le condizioni ideali di prezzo e rimborso in contesti nazionali caratterizzati da una diversa disponibilità a pagare. La tendenza comune nei principali Paesi UE è di introdurre logiche di negoziazione di prezzi e rimborso value-based e di incorporare gli effetti economici dei farmaci nel processo negoziale (pur differenziando l'importanza relativa della dimensione dell'efficienza allocativa e dell'impatto sulla spesa). Si osserva, inoltre, una diffusa presenza di accordi di gestione "governata" dell'ingresso dei farmaci (sconti nascosti, accordi prezzo-volume, rimborso e prezzo condizionati dalla risposta dei pazienti in real-life). L'Italia presenta aspetti positivi (valutazione multi-attributo dei farmaci, tradizione consolidata su accordi di rimborso condizionato), ma servono sforzi per dare massima trasparenza al processo valutativo. La trasparenza e la stabilità rappresentano una condizione imprescindibile anche per ridurre gli elementi di contrasto che ancora oggi esistono tra livello nazionale e locale ed evitare successive barriere all'accesso al mercato. Per quanto il sistema di prezzo e rimborso non sia l'elemento cruciale nelle decisioni di localizzazione degli investimenti in R&S, instabilità, imprevedibilità e scarsa trasparenza dei processi negoziali sono fattori che possono creare una propensione a disinvestire da parte delle imprese. Infine, se si vuole realmente introdurre efficienza nell'allocazione delle risorse, è necessario (i) incorporare, nelle valutazioni di impatto economico a supporto dei processi decisionali di prezzo e rimborso, l'effetto atteso dei farmaci su altre componenti del percorso curativo del paziente e (ii) superare con gradualità la logica dei tetti sulla farmaceutica.

Introduzione

Una recente indagine su 485 professionisti operanti nella ricerca clinica (Industria, Clinical Trial Units di aziende sanitarie, Contract Research Organisations) ha evidenziato come il contesto ambientale in cui operano tali attori (inclusa l'ampiezza del mercato e la stabilità delle condizioni di accesso dei farmaci) sono, insieme ai processi di approvazione da parte dei Comitati Etici, alla capacità di reclutamento dei pazienti ed all'organizzazione della ricerca nei centri sperimentali, tra i *driver* più importanti della localizzazione dell'attività di sviluppo clinico da parte delle imprese (Gehring et al. 2013).

Un secondo contributo ha stimato in più di un miliardo di Euro in tre anni la dimensione dell'impatto economico di un maggiore investimento in Italia in ricerca clinica generato da un miglioramento del contesto ambientale e dell'organizzazione della ricerca (Gehring et al, 2015). Secondi i dati del Rapporto sulle Sperimentazioni Cliniche dell'Aifa l'incidenza di tali sperimentazioni svolte in Italia sul totale UE è sceso dal 18,6% nel 2008 al 17,2% nel 2013 (Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche, 2014). In particolare, si è ridotto il numero di

sperimentazioni “no profit”, ovvero con promotore diverso dall’industria; questo trend, unitamente al peggioramento della capacità attrattiva di studi *profit* che in parte finanziano quelli *no profit*, sta riducendo gli investimenti in sperimentazioni indirizzate a domande di ricerca cui non risponde la ricerca registrativa di impresa (malattie neglette, studi comparativi, studi post-marketing).

La governance dell’assistenza farmaceutica e, in particolare, la stabilità e certezza delle regole di accesso dei farmaci rappresenta quindi un fattore rilevante nella scelta di localizzazione dell’attività di ricerca e sviluppo clinico, anche se ovviamente non sono, come sopra specificato, l’unico elemento esplicativo di tale localizzazione. Scopo del presente contributo è analizzare in termini comparativi il sistema di accesso dei farmaci nei principali Paesi UE, per comprendere in quali aspetti l’Italia si differenzia dagli altri Paesi ed in quale misura tale differenza può essere (se necessario) colmata.

Un inquadramento generale

Il tema dell’efficiente allocazione delle risorse, del governo dell’innovazione tecnologica e della sostenibilità economico-finanziaria è presente nell’agenda di tutti i sistemi sanitari. In particolare, con riferimento all’assistenza farmaceutica, se nel passato esistevano modelli molto diversi di regolazione della rimborsabilità e del prezzo dei farmaci (nello specifico modelli a prezzo libero – Germania, UK; modelli a prezzo amministrato – Francia, Italia e Spagna), la tendenza attuale è di: (i) convergere verso modelli misti con una prevalenza di approcci negoziali e (ii) focalizzare l’attenzione sulla coerenza tra impegno economico richiesto dai nuovi farmaci e valore (beneficio) aggiunto.

Da una parte la fissazione dei prezzi da parte delle imprese non può prescindere da obiettivi di remunerazione del capitale investito. Le imprese, nel fissare il prezzo dei farmaci, considerano l’esigenza di: (i) un *mark-up* importante sui costi di produzione e commercializzazione che consenta in tempi rapidi il recupero anche dei costi di Ricerca e Sviluppo; (ii) un *trade-off* tra ampiezza del target, e quindi volumi attesi di vendita, e prezzo unitario richiesto; e (iii) corridoi di prezzo in aree omogenee e di libera circolazione dei farmaci per ridurre gli effetti negativi del commercio parallelo (che agisce soprattutto sul mercato *retail* e del cosiddetto *cross-reference pricing* (fissazione dei prezzi in un Paese in base ai prezzi prevalenti in altri Paesi).

Dall’altra, nella prospettiva del pagatore, si stanno sviluppando logiche *value-based*, ovvero di fissazione dei prezzi e, in generale, di accesso sulla base del valore del farmaco (Jommi, 2011; Jommi, 2015). La rilevanza del target terapeutico, il posizionamento in terapia di un nuovo farmaco, la definizione del/i comparatore/i più appropriato/i, l’identificazione degli *endpoint* significativi (finali, intermedi e surrogati), la valutazione di rilevanza del beneficio incrementale rispetto alle alternative disponibili sul mercato, rappresentano elementi di riflessione non solo nei singoli Paesi ma nei *network* dei soggetti che svolgono attività di valutazione tecnica (*assessment*) e che producono raccomandazioni sulla base di tale evidenza (*appraisal*).

Ad esempio, EUNetHTA, nell’ambito del Working Package 5 della Joint Action 2010-2012, ha pubblicato delle linee-guida per la valutazione comparativa “rapida” di efficacia di un nuovo farmaco (EUNetHTA, 2013). Le linee guida affrontano le principali criticità di tale valutazione

comparativa e sono mirate, tra gli altri aspetti, a rendere più omogenee, laddove possibile, le valutazioni dei farmaci da parte delle agenzie di *technology assessment* nazionali. Nonostante il tentativo di omogeneizzazione, la valutazione stessa del beneficio incrementale e l'integrazione con il dato di impatto economico rimangono ancora diversi da Paese a Paese (cfr. *infra*).

Una seconda tendenza in atto in diversi Paesi è l'introduzione di sistemi di rimborso condizionato (*managed market entry contracts*) (Jommi, 2012). Tali accordi prevedono che l'effettivo rimborso/prezzo dipenda dalla valutazione post-marketing dell'impatto del farmaco sulla base di quanto negoziato tra impresa titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e pagatore. La valutazione di impatto può avvenire su *endpoint* clinici (contratti cosiddetti *outcome-based*) o sui volumi/spesa (contratti *financial-based*) e su singoli pazienti o sulla popolazione *target*. Su tali accordi esiste un'estesa letteratura ripresa dal documento pubblicato dalla relativa Task Force dell'International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research – ISPOR (Garrison et al, 2013).

A parte la Germania, dove il nuovo sistema Amnog introdotto dal 2011 prevede solo la negoziazione di uno sconto (ora prezzo effettivo di cessione alle Casse Mutue) collegato al beneficio incrementale (cfr. *infra*), di fatto tutti i Paesi considerati hanno introdotto accordi di rimborso condizionato, anche se in forma diversa. L'Italia è uno dei Paesi dove le differenti formule contrattuali hanno trovato la più ampia diffusione, a parte quella del cosiddetto "*coverage with evidence development*", che prevede la realizzazione di uno studio osservazionale *post-marketing*.

In ambito oncologico sono particolarmente utilizzati gli accordi che prevedono l'eventuale rimborso del farmaco da parte dell'industria in caso di mancata risposta del paziente al farmaco (*payment by result*). Nelle più recenti negoziazioni del prezzo dei farmaci sono poi previsti accordi multipli: a volte, ad esempio, i tetti di spesa o gli accordi prezzo/volume o gli sconti non visibili sono associati al *payment by result*.

La negoziazione dei prezzi e del rimborso nei principali Paesi UE

Entrando nel merito dei sistemi di prezzo e rimborso dei principali Paesi UE, in Francia la negoziazione di rimborso e prezzo avviene in due step distinti.

Nel primo step, il farmaco viene valutato dalla Commission de la transparence della Haute Autorité de Santé (HAS) per la rilevanza della patologia, per la dimensione della popolazione target, per il suo rischio-beneficio assoluto (SMR - Service médical rendu). Tale valutazione rappresenta la base per la successiva decisione di rimborsabilità e per la scelta delle eventuali compartecipazioni richieste ai pazienti (fino al 65%) da parte delle casse mutue francesi.

Nel secondo step, la stessa Commissione valuta il valore terapeutico aggiunto (ASMR - Amélioration du service médical rendu), che varia dal livello I (vantaggio terapeutico molto importante - per esempio remissione definitiva della patologia) al livello V (nessun valore terapeutico aggiunto). Tale *ranking* viene preso poi in considerazione nella negoziazione dei prezzi gestita dal Comité Économique des Produits de Santé (PPRI – France, 2008). In caso di beneficio incrementale, viene applicato normalmente un premio di prezzo e, se il farmaco è ad uso ospedaliero, viene previsto l'inserimento in una lista specifica che prevede il

finanziamento *ad hoc* di tale farmaco sulla base di un fondo nazionale (e non nell'ambito delle tariffe previste per prestazioni ospedaliere). Lo stesso Comitato negozia gli eventuali contratti di rimborso condizionato, rappresentati essenzialmente da accordi prezzo-volume.

I valori di beneficio assoluto (SMR) e di beneficio incrementale (ASMR) vengono regolarmente pubblicati sul sito di HAS e su documenti di sintesi (cosiddetti "Avis"). Questo consente di valutare il posizionamento di HAS rispetto al grado di innovazione terapeutica dei farmaci: con riferimento agli oncologici, ad esempio, più del 40% dei nuovi ingressi non è stato giudicato innovativo (Drummond et al. 2014).

Oltre agli accordi di prezzo-volume alcuni (limitati) farmaci sono assoggettati ad accordi di rimborso condizionato alla valutazione della risposta del paziente sulla base di studi *post-marketing* negoziati con la Commission de la transparence o con il Comité Économique des Produits de Santé.

In Germania fino al 2011 le imprese erano libere di fissare il prezzo dei farmaci che venivano in gran parte rimborsati dal sistema sanitario. Dal 2011 è stato introdotto l'obbligo (cui sfuggono solo i farmaci orfani con fatturato inferiore ai 50 milioni di Euro) che le imprese forniscano, una volta lanciato il prodotto sul mercato a prezzo libero, un dossier completo alla Commissione G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss), 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). 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. Il valore aggiunto (qualora esista) è la base per la successiva negoziazione di uno sconto di fornitura al sistema delle assicurazioni sociali (ora del prezzo effettivo di rimborso). Se non viene rinvenuto valore aggiunto dal punto di vista terapeutico (graduato in categorie dalla I - beneficio aggiunto notevole alla VI - beneficio inferiore rispetto al farmaco già esistente), il farmaco potrebbe essere assoggettato al prezzo di riferimento applicato alla relativa classe terapeutica.

Qualora non si riesca a giungere a un accordo di prezzo entro il termine stabilito, è previsto che le due parti si rivolgano a un soggetto istituzionale terzo al fine di richiedere una procedura di arbitrato per determinare il prezzo. Tale processo arbitrale prevede che venga considerato un prezzo medio ponderato in 15 Paesi europei del farmaco oggetto di negoziazione.

In letteratura si possono rinvenire recenti contributi di sintesi dell'esperienza finora maturata a seguito dell'introduzione della nuova regolamentazione dell'accesso. Alcuni contributi illustrano l'importante cambiamento introdotto dalla riforma sotto il profilo descrittivo (Sundmacher e Busse, 2013). Altri hanno evidenziato il potenziale impatto delle valutazioni comparative sugli studi clinici finanziati dalle imprese (Götte, 2013). Lo studio più interessante (Ruolf et al., 2013) ha avuto per oggetto la valutazione di IQWiG e G-BA e i principali elementi di contrasto tra tali valutazioni, nonché un confronto con il giudizio di beneficio incrementale espresso da HAS. Un ulteriore contributo ha analizzato l'entità dello sconto sulle procedure concluse (compreso tra il 5% ed il 70%) e la sua correlazione con il prezzo (Jommi e Dellamano, 2014). Un ultimo recente paper ha evidenziato come dei 104

farmaci valutati, circa il 45% non presenti beneficio incrementale ed il 13% dei farmaci sia stato ritirato dal commercio a causa di uno sconto eccessivo richiesto all'industria (Fritze, 2015).

In Gran Bretagna non esiste una regolamentazione specifica dei prezzi, tuttora indirettamente governati attraverso il PPRS (Pharmaceutical Price Regulation Scheme). Tale schema prevede che le imprese si impegnino a rispettare un limite massimo di rendimento sul capitale investito in Gran Bretagna, con un sistema di *payback* in caso di raggiungimento di tale target. Il *payback* ha spinto all'investimento sul territorio britannico per evitare di superare il target previsto ed ha quindi rappresentato uno strumento indiretto di incentivo a localizzare R&S ed attività produttive nel Paese.

Al PPRS si aggiunge l'azione del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e dell'SMC (Scottish Medicine Consortium): entrambi esprimono raccomandazioni vincolanti per l'uso a carico del rispettivo National Health Service. NICE e SMC considerano il rapporto incrementale di costo-efficacia, rappresentato dal costo per QALY – Quality Adjusted Life Years Saved, rispetto al comparatore, definito in fase di *scoping* della valutazione. Non esiste un valore soglia esplicito per il costo per QALY, anche se, osservando retrospettivamente le raccomandazioni del NICE, è stato possibile identificare un valore soglia, implicito nelle decisioni prese, di 20/30 mila sterline per QALY. L'uso del costo per QALY e dell'associato valore soglia, in presenza di prezzi particolarmente elevati dei farmaci con popolazione target limitata, nonché la valutazione della costo-efficacia nella prospettiva del National Health Service e dei Personal Social Services, che non consente di valutare l'impatto del farmaco sui costi sociali evitati a carico del paziente e della famiglia, ha determinato nel tempo una riduzione del numero di raccomandazioni positive per l'indicazione autorizzata, soprattutto in ambito oncologico (Mason e Drummond, 2009).

Una recente indagine (Cesbio, 2015) ha evidenziato come più del 50% dei farmaci biotecnologici non siano stati raccomandati o siano stati raccomandati per una sottopopolazione ristretta. Questo ha portato all'introduzione di numerosi strumenti di flessibilità per consentire di fatto la raccomandazione dei nuovi farmaci.

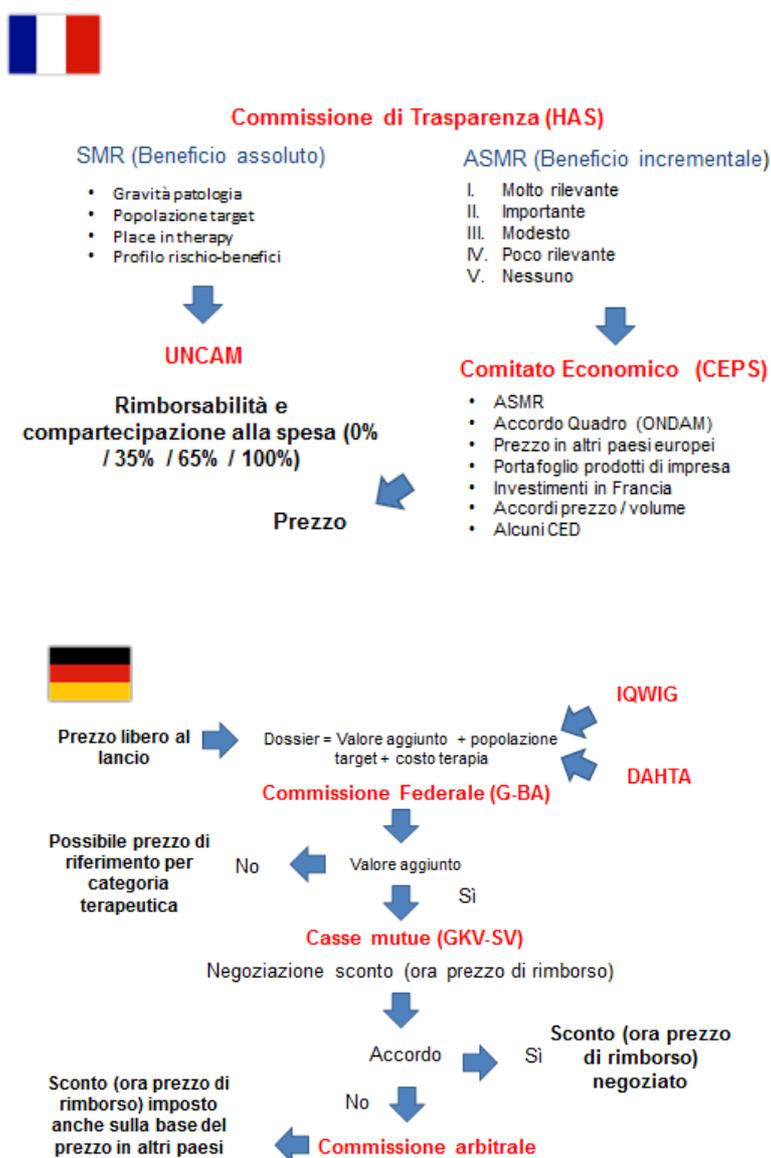
Tra questi hanno assunto particolare rilevanza:

- i PAS (Patient Access Scheme), ovvero, nella maggior parte dei casi, sconti o tetti ai dosaggi rimborsati;
- valori-soglia più elevati per i farmaci *end-of-life*, ovvero indicati per pazienti con una bassa aspettativa di vita (ed una dimostrazione di incremento di sopravvivenza di almeno tre mesi rispetto al comparatore e di target limitato di pazienti);
- creazione di un fondo ad hoc che copre parzialmente i farmaci oncologici in attesa di raccomandazione o non raccomandati (Cancer Drugs Fund) .

Le problematiche connesse alla valutazione associata alla costo-efficacia, la conseguente necessità di introdurre strumenti di flessibilità che peraltro non hanno consentito alla Gran Bretagna di migliorare il proprio posizionamento di “maglia nera” rispetto all'accesso dei farmaci ad alto costo, avrebbero dovuto portare all'introduzione di un nuovo sistema esplicito di Value-Based-Pricing per i farmaci (Sussex e Towse, 2013) basato su una valutazione multi-attributo (e non solo sulla costo-efficacia) e un allargamento della prospettiva adottata nella

valutazione per considerare anche l'impatto sociale. Un accordo sulle modalità di introduzione del nuovo sistema non è stato però ancora raggiunto.

Figura 1 - I sistemi di accesso dei farmaci nei tre principali Paesi UE





Il posizionamento dell'Italia e possibili riforme

Il sistema di negoziazione dei prezzi in Italia presenta alcune analogie con quello francese:

- il prezzo è regolamentato e non libero al lancio;
- la rilevanza del target, la presenza di alternative terapeutiche e il beneficio incrementale su endpoint rilevanti sono elementi cruciali nella negoziazione;
- la valutazione di impatto economico (prevalentemente focalizzata sull'impatto sui tetti di spesa farmaceutica in Italia) è separata da quella del beneficio incrementale,
- non c'è un ricorso strutturale alla valutazione economica dei farmaci (anche se teoricamente giudicata utile per i farmaci per malattie rare e innovativi).

Tuttavia, a differenza di HAS, Aifa è al contempo valutatore tecnico e negoziatore dei prezzi e la negoziazione di prezzo e rimborso avviene simultaneamente (Jommi e Minghetti, 2015) e non in due step. Inoltre, il ranking del beneficio incrementale (Motola et al., 2005), già approvato a luglio 2007 dalla CTS (Commissione Tecnico-Scientifica) dell'Aifa (Aifa, 2007) (beneficio importante, moderato, modesto e potenziale), non viene più formalmente richiesto nel dossier prezzi-rimborso per il riconoscimento dell'innovatività, in attesa della possibile introduzione di un nuovo percorso di valutazione della stessa. Recentemente sono stati invece qualificati come "innovativi" senza l'indicazione del grado di innovatività alcuni farmaci (essenzialmente per Epatite C). Non esistono poi specifiche linee guida sulla scelta dell'eventuale comparatore da parte delle imprese nella sottomissione del dossier di prezzo e rimborso alla CTS e CPR (Comitato Prezzi-Rimborso) dell'Aifa. Soprattutto, non viene pubblicato alcun documento di *appraisal*, ovvero di sintesi delle evidenze considerate a supporto della decisione presa, che consentirebbe una valutazione comparativa tra decisioni e prezzo concordato.

Inoltre, in Italia la negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso è molto spesso associata ad accordi di rimborso condizionato, con una estesa applicazione per i farmaci oncologici di accordi di *payment by result*. Tali accordi hanno consentito alle imprese di mantenere i prezzi nominali dei nuovi farmaci oncologici a un livello accettabile per Casa Madre e, nel contempo, hanno dato ai farmaci a costo elevato la possibilità di accedere al mercato con tassi di

penetrazione, rispetto alla popolazione *target*, più elevati rispetto ai farmaci senza accordi (Russo et al., 2010).

Data la presenza di frequenti accordi di rimborso condizionato (anche multipli) e l'applicazione in sede di acquisto da parte delle strutture sanitarie di scontistiche, nonché la frequente attivazione di forme alternative di distribuzione dei farmaci, il prezzo effettivo può differire anche molto rispetto a quello nominale. Sui prezzi nominali, comunque, l'Italia presenta valori tendenzialmente più bassi rispetto alla media dei principali Paesi UE con riferimento sia ai farmaci territoriali sia a quelli ospedalieri (Jommi e Costa, 2013)¹.

Il sistema di negoziazione dei prezzi e delle condizioni di rimborso in Italia ha certamente dei vantaggi, rappresentati (i) dalla valutazione multi-attributo di un farmaco (rispetto alla rigidità generata da raccomandazioni basate su valori soglia della costo-efficacia), (ii) dalla conseguente maggiore flessibilità nella negoziazione, (iii) da un ricorso importante ad accordi di rimborso condizionato.

Le problematicità italiane

In primo luogo il sistema di negoziazione appare poco trasparente. Per quanto la trasparenza sia più sfidante per Aifa in quanto soggetto valutatore e negoziatore, è importante che l'Aifa renda pubblici i dossier che esplicitino il razionale delle decisioni prese. Questo potrebbe favorire l'accesso dei farmaci ai prontoari regionali, che ancora oggi sono presenti nella maggior parte delle Regioni (Jommi et al., 2013), e eventualmente ridurre l'ingerenza regionale su *place in therapy*.

In secondo luogo, è opportuno che venga introdotto un criterio univoco e il più possibile oggettivo di valutazione del valore terapeutico aggiunto (innovatività). Ad oggi si contano diverse definizioni di innovatività e di relative condizioni di accesso "agevolate" (immediato accesso ai mercati regionali, mancato pagamento del *payback* in caso di sfondamento del tetto di spesa, *fast track* teorico nel processo di approvazione delle condizioni di prezzo e rimborso).

La componente economica dovrebbe essere più sistematicamente e opportunamente agganciata a quella clinica, anche con l'introduzione esplicita della costo-efficacia (e di *range* di valori soglia per la costo-efficacia), ma evitando di ricadere nella rigidità inglese che in Gran Bretagna ha reso necessarie clausole di flessibilità. In altri termini quello della costo-efficacia con *range* di valori-soglia dovrebbe essere uno dei criteri di riferimento ma non l'unico criterio decisionale per il rimborso ed il prezzo.

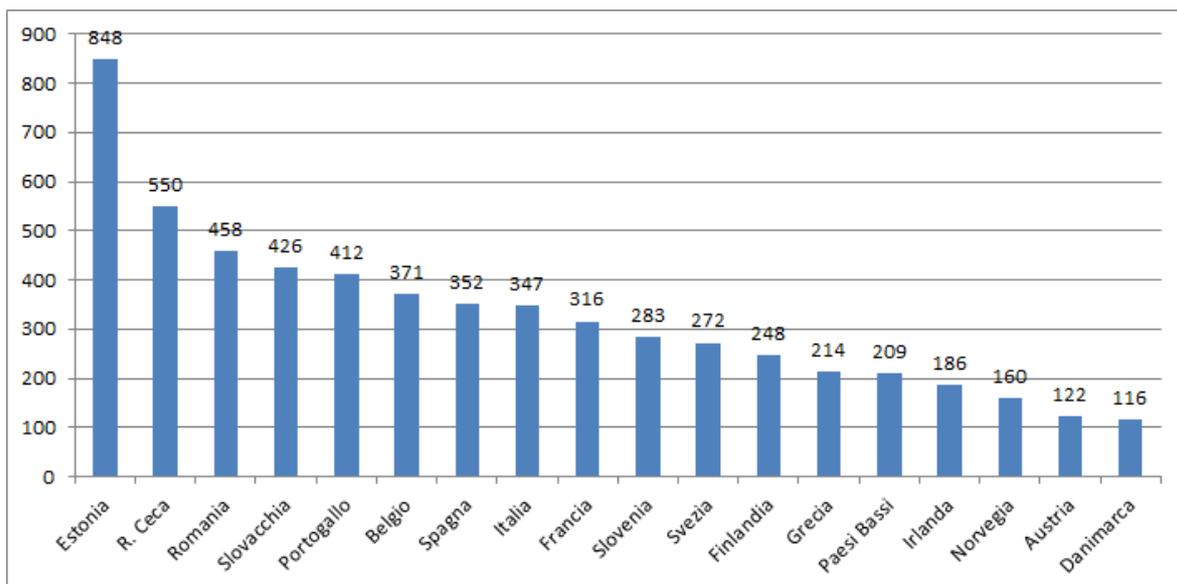
¹ Anche se il confronto tra prezzi diviene meno netto e univoco quando si guardi al ciclo di vita dei prodotti e ai differenziali tra farmaci *off-patent* e farmaci innovativi. Cfr. In questa stessa ricerca i due contributi di N. C. Salerno.

A questo si aggiunge l'opportunità di mettere mano ai tetti di spesa e relativi *payback* per: (i) una semplificazione del contesto applicativo (per esempio introduzione di un tetto unico); (ii) un graduale superamento della logica dei tetti (o del tetto). Tale logica, infatti, pur essendo rassicurante sotto il profilo del controllo della spesa (anche perché agganciata a sistemi di *payback*, in parte in carico alla filiera) non consente di incorporare nella negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso gli effetti che un farmaco ha su altre prestazioni sanitarie (costi evitati). Peraltro, nessuno dei principali Paesi Ue ha un tetto specifico sulla spesa farmaceutica. Solo la Francia ha introdotto accordi nazionali che prevedono una crescita target nel rispetto della quale avvengono le contrattazioni prezzo-volume (cfr. *supra*).

Un ultimo aspetto riguarda i tempi di negoziazione del rimborso e del prezzo dei farmaci. Secondo l'ultima rilevazione dell'EFPIA (European Federation of the Pharmaceutical Industry Associations) i tempi medi di approvazione dei farmaci sono stati in Italia di quasi un anno, cui si aggiungono poi i tempi di accesso regionale (Figura 2).

L'introduzione della classe C(nn), che prevede l'accesso immediato e antecedente alla chiusura della negoziazione di prezzi e rimborsabilità con onere a carico del Ssn, ma previ accordi con le Regioni, è stata criticata sotto il profilo dell'inefficacia applicativa e dei riflessi sotto il profilo dell'equità. In assenza di un sistema di finanziamento dei farmaci in fascia C(nn) a livello nazionale, farmaci importanti divengono disponibili in alcune Regioni e in altre no. Il Patto per la Salute 2014-2016 ha previsto un graduale superamento della classe C(nn), con ritorno alla contestualità di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e definizione del regime di rimborsabilità.

Figura 2 - Tempi medi di approvazione (giorni) per il prezzo e rimborso di 66 nuovi farmaci approvati da EMA nel 2008-2010



Fonte: nostre elaborazioni su dati Efpia (2011)
(<http://www.efpia.eu/documents/33/64/Market-Access-Delays>, ultimo accesso 6 Giugno 2014)

Un più rapido processo di approvazione della rimborsabilità richiede: (i) un ulteriore sforzo nella definizione di criteri standard di presentazione del dossier prezzi-rimborso e di trasparenza nei processi e negli esiti della valutazione; (ii) la consapevolezza che una negoziazione rapida può comportare la mancata approvazione della rimborsabilità o la rimborsabilità a condizioni più restrittive (per esempio su sottopopolazioni) rispetto alle indicazioni registrate.

Si tratta di cambiamenti che vanno nella direzione non di uno stravolgimento del sistema di governance (a parte un auspicato riassetto strutturale dei tetti di spesa), ma di aggiustamenti che diano più trasparenza e stabilità. Un quadro regolatorio più stabile potrà in futuro, insieme ad altri fattori, concorrere ad aumentare l'attrattività dell'Italia come Paese di investimento per l'industria farmaceutica.

Bibliografia

- AIFA, Commissione Tecnico-Scientifica, Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci (2007), Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per l'integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità, disponibile su http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf (ultimo accesso 6 giugno 2015)
- Cesbio, Centro Studio sulle Biotecnologie e Settore Biotech (2015), La diffusione dei farmaci biotecnologici, la loro costo-efficacia e i trend legati all'associazione farmaco-test per biomarker, disponibile su <https://www.pharm.unipmn.it/it/ricerca/news/secondo-rapporto-cesbio> (ultimo accesso 3 Giugno 2015)
- Drummond M., de Pouvourville G., Jones E. et al. (2014), A Comparative Analysis of Two Contrasting European Approaches for Rewarding the Value Added by Drugs for Cancer: England Versus France., *PharmacoEconomics*, 32:509–520
- EUnetHTA (2013), The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals, disponibile su <http://www.eunetha.eu/outputs/new-application-hta-core-model-hta-core-model-rapid-relative-effectiveness-assessment-pharma> (ultimo accesso 6 giugno 2014)
- Fritze J, (2015), Early benefit assessment according to AMNOG: Recapitulation and update, *Psychopharmakotherapie*, 22: 47-58
- Garrison L.P., Towse A., Briggs A. et al. (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: 703-719
- Gehring M., Taylor R., Mellody M., et al, (2013), Factors Influencing Clinical Trial Site Selection in Europe: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU Study™). *BMJ Open* 2013;3:e002957
- Gehring M., Jommi C., Tarricone T., et al. (2015), Towards a More Competitive Italy in Clinical Research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU Study™), *Epidemiology, Biostatistics and Public Health*, 12(1), e10246-1/9
- Götte D. (2012), Consequences of the German AMNOG for the identification of study objectives to demonstrate clinical efficacy and cost effectiveness of innovative drugs. *Dtsch Med Wochenschr*, 137:274-80
- 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 2015* (DOI: 10.5301/GRHTA.5000206), (disponibile online su <http://www.grhta.com/>, ultimo accesso 20 Ottobre 2015)
- Jommi C. (2012), Accordi di managed market entry (risk-sharing): rationale e tendenze evolutive nel SSN (Managed market entry (risk-sharing) agreements: rationale and NHS future directions), *Pharmacoeconomics Italian Research Articles*, 14 (Sup 1):38-43
- Jommi C. (2011), Value Based Pricing per i farmaci, in De Vincenti C., Finocchi Gherzi A., Tardiola A., *La Sanità in Italia, Organizzazione, governo, regolazione, mercato*, Il Mulino, Bologna
- Jommi C., Costa F. (2013), I prezzi a ricavo industria dei farmaci rimborsabili: l'Italia a confronto con i principali Paesi Ue, *Politiche Sanitarie*, 14-2: 1-12

Jommi C., Costa E., Michelon A., et al. (2013). Multi-tier drugs assessment in a decentralised health care system. *The Italian case-study*, *Health Policy*, 112: 241– 247

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.):25-33

Jommi C., Minghetti P. (2015), *Pharmaceutical Pricing Policies in Italy*. in (a cura) Zaheer-Ud-Din Babar), *Pharmaceutical Prices in the 21st Century*, Springer, London, pp. 131-151

Mason A.R. and Drummond M.F. (2009), Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? *Eur J Cancer*; 45(7): 1188-92

Motola D., De Ponti F., Rossi P., et al. (2005), Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol*, 59:475-8.

Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC), Agenzia Italiana del Farmaco, *La Sperimentazione Clinica in Italia*, 12 Rapporto Nazionale 2013, disponibile su <http://www.agenziafarmaco.gov.it> (ultimo accesso 6 Giugno 2015)

PPRI (Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information), France (2008), disponibile su https://ppri.goeg.at/Downloads/Results/France_PPRI_2008.pdf (ultimo accesso 31 agosto 2013).

Ruof J., Schwartz F.W., Schulenburg J.M., Dintsios C.M. (2014), Early benefit assessment (EBA) in Germany: analyzing decisions 18 months after introducing the new AMNOG legislation. *Eur J Health Econ.* 15, Issue 6, pp 577-589

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 providers. *Annals of Oncology*; 21: 2081-7

Sundmacher L., Busse R. (2013), Structural changes in the German pharmaceutical market: price setting mechanisms based on the early benefit evaluation. *Health Policy*, 109:263-9

Sussex J., Towse A., Devlin N. (2013), Operationalizing value-based pricing of medicines: a taxonomy of approaches. *Pharmacoeconomics*, 31:1-10

Agenda:

- 1) *Aumento del livello di trasparenza del processo di valutazione con linee-guida più specifiche sulla preparazione del dossier prezzo-rimborso e pubblicazione di documenti di appraisal a supporto delle decisioni di prezzo e di adaptive reimbursement e adaptive licensing*
- 2) *Il percorso di valutazione e decisione e la relativa documentazione devono essere alla "luce del sole" e avere una tempistica nota e impegnativa per operatori e istituzioni*
- 3) *In particolare, individuazione di criteri specifici per l'identificazione dei farmaci innovativi che meritino un accesso agevolato (fondo innovazione) e criteri generali per la valutazione del valore aggiunto di un farmaco rispetto ad alternative presenti sul mercato, in modo da fornire un preciso razionale al premio di prezzo eventualmente accordato*
- 4) *Introduzione strutturata della costo-efficacia e di range di valori-soglia (almeno per farmaci con importante valore e costo aggiunto rispetto alle alternative disponibili) in una logica più ampia di valutazione multi-attributo*
- 5) *Semplificazione dei tetti di spesa (verso il tetto unico) come fase intermedia verso un'abolizione dei tetti o una loro rimodulazione verso logiche più coerenti con l'evoluzione del mercato (pipeline e scadenze di brevetto)*
- 6) *Miglioramento del sistema di governance della farmaceutica, con un approccio collaborativo tra AIFA (che negozia gran parte delle condizioni di accesso) e Regioni (che pagano per i farmaci). L'aumento della trasparenza a tutti i livelli non può che favorire questo processo*

BASI INFORMATIVE E GOVERNO DELLA SPESA

di Giuseppe Cananzi

Sommario:

Per un progresso nella qualità della governance è necessario investire molto di più nella costruzione di un sistema informativo integrato, in grado di rilevare e elaborare la più ampia varietà di dati provenienti dalle unità operative del Ssn. Il primo Atlante della Sanità Italiana (1999) e la prima uscita delle SDO (2008) hanno mostrato potenzialità di microfondazione della governance sino ad allora misconosciute ma, da allora non sviluppate e non applicate. Per converso, le due recenti sentenze Tar, che hanno evidenziato profili di illegittimità nelle procedure di pay-back di fascia "H" e "A", portano all'attenzione debolezze, approssimazioni e disomogeneità inaccettabili nei sistemi contabili e informativi di Asl e Ospedali. Tra gli investimenti per preparare il Ssn alle sfide future compare tra le priorità lo sviluppo di una base informativa ampia, dettagliata, precisa e univoca per tutti i centri operativi e di spesa. Oggi esistono piattaforme e protocolli informatici in grado di gestire moli di dati ad alta frequenza. La sanità non può rimanere indietro. Si tratta di un punto che è parte integrante dell'innovazione.

La digitalizzazione dei flussi di spesa ed altre informazioni di carattere sanitario, prevista dalla legge n. 833/1978, ha portato, nei primi anni del nuovo secolo, alla dichiarazione del fallimento del SIS (il Sistema Informativo Sanitario curato dal Ministero della Salute) ed alla sua rifondazione nel NSIS (Nuovo Sistema Informativo Sanitario), ad oggi non ancora pienamente decollato.

Utilizzando una metafora edilizia, la digitalizzazione del sistema informativo sanitario può essere rappresentata come una grande catena di montaggio in cui alcune centinaia di ruspe, rappresentati dai fornitori di informazioni grezze, caricano mensilmente vagoni di dati che confluiscono nel sistema informativo centrale: il fallimento accertato è sostanzialmente da attribuirsi alla circostanza che tali dati grezzi vengono solo parzialmente trasformati in mattoni a loro volta combinati per ottenere costruzioni di "conoscenza" utili al decisore delle politiche sanitarie, ai diversi stake-holders coinvolti nel sistema ed ai controllori della spesa.

Questo capitolo stilizza due specifiche esperienze di utilizzo le cui caratteristiche fondanti costituiscono il materiale di discussione della nota, finalizzate a possibili applicazioni di interesse, generale o specifico, della spesa farmaceutica pubblica.

Nel 1999, su iniziativa di Farindustria, fu pubblicato il primo Atlante della sanità italiana, le cui evidenze, concentrate nella "classifica dello stato di salute degli italiani", raccolsero ampi spazi nelle prime pagine della stampa nazionale e locale, oltre che della letteratura scientifica specializzata: la fotografia della mortalità evitabile che ne risultò, disegnata per microterritorio sanitario, restituiva una Italia con stati di rischio relativamente più elevati

nelle Regioni del Nord, maggiormente esposte ai rischi ambientali, delle condizioni di lavoro ed agli stati di stress delle Regioni meridionali.

Nel 2008, su iniziativa dell'Istituto Superiore di Sanità, furono per la prima volta elaborate le schede individuali di dimissione ospedaliera (SDO) che, nella corrispondente "classifica del rischio di ricovero ospedaliero nelle Usl italiane" pubblicata nell'Atlante sanitario ERA, restituirono una mappa nazionale dei ricoveri per acuti che divideva l'Italia praticamente in due: 15,0 milioni di residenti nelle aree a rischio più intenso tutti localizzati a sud della Provincia di Viterbo presentavano una degenza media complessiva per acuti di oltre il 40% superiore a quella di 18,4 milioni di residenti a minor rischio ospedaliero, tutti concentrati a nord delle Province di Roma e di Rieti.

Entrambe le analisi sono fondate sull'uso di tecniche mutuata da due distinte metodologie di ricerca:

1. una metodologia tipicamente clinica, l'epidemiologia (che, come noto, nasce dalla puntuale osservazione della localizzazione dei morti per colera nella Londra del 1854, che tendevano a concentrarsi in punti che la verifica successiva ha dimostrato coincidere con le fontane consentendo di isolare nell'acqua il vettore della malattia, inizialmente sconosciuto, e giungere quindi alla identificazione delle opportune tecniche di contrasto dell'infezione);
2. una metodologia tipicamente legata alla ricerca economica, consistente nella individuazione di scarni e ben identificati indicatori sentinella, che a loro volta possono, anzi debbono, essere scomposti e analizzati nelle loro determinanti elementari.

La combinazione di analisi di benchmark territoriale con una rigorosa riflessione volta ad individuare indicatori sintetici e quindi facilmente utilizzabili dai diversi livelli di governo della salute nazionale, regionale e locale, oltre che da stakeholders e controllori, costituisce la dorsale conoscitiva delle due ricerche appena citate.

Il supporto conoscitivo alla comprensione dei limitati indicatori sentinella selezionato e soprattutto all'approfondimento di dettaglio delle relative componenti (ad esempio la ospedalizzazione evitabile risulta disaggregabile nei diversi gruppi di diagnosi (sistema circolatorio, tumori, traumatismi eccetera) costituisce una ulteriore indispensabile dimensione, finalizzata ad aiutare l'analista ed il fruitore a iniziare il percorso di analisi necessario a comprendere le determinanti del fenomeno e, una volta identificate le maggiori criticità, a porre in atto azioni di contrasto mirate.

La prima ricerca, riferita alla mortalità evitabile, cioè alle morti in età nelle quali non si dovrebbe morire e per le quali sono attivabili adeguate politiche in particolare preventive, presenta secondo i dati più recenti, riferiti al triennio 2009-2011, un sostanziale riequilibrio Nord-Sud.

L'evidenza di addensamenti di morti evitabili inizialmente in specifiche e ben identificate aree del Nord del Paese, e il successivo processo di riequilibrio, in assenza di macro-evidenze di riequilibrio degli stati di rischio Nord-Sud (livelli di industrializzazione, concentramenti urbanistici, comportamenti alimentari eccetera), induce con forza l'ipotesi di politiche attive intraprese nelle aree più svantaggiate del Centro-Nord, finalizzate a ridurre fino ad annullare

il gap con il Centro-Sud, dove la mortalità evitabile è risultata nel medesimo periodo meno prioritaria, vuoi per le condizioni di partenza meno critiche, vuoi per le difficoltà finanziarie legate ai diffusi piani di rientro.

Il secondo studio applicato, riferito alle giornate medie di ricovero per abitante rispetto alle evidenze del benchmark indentificato in quasi un quarto della popolazione italiana, trova una indiretta conferma nei piani di rientro disposti congiuntamente dal Ministero della Salute e dal MEF, in particolare nel Lazio, e attesta l'importanza della spesa ospedaliera sul totale della spesa sanitaria pubblica regionale.

Due ulteriori dimensioni caratterizzano un efficace sistema informativo orientato a supportare attivamente le decisioni di politica sanitaria di livello nazionale, regionale e locale:

1. la piena fruibilità e navigabilità delle evidenze realizzate;
2. ma soprattutto la esplicita condivisione, ai diversi livelli di governo della salute interessati, dei target che si vogliono raggiungere con il sistema informativo prescelto.

Queste in sintesi le dimensioni desiderate di un sistema informativo alla luce di quanto qui rapidamente accennato:

- che sia in grado di mettere efficacemente in luce gap di inefficienza e/o inefficacia dei servizi sanitari;
- che sia esplicitamente finalizzato ad accompagnare processi di rientro e di riequilibrio,
- che sia autorevole, condiviso, semplice da utilizzare e da verificare;
- che sia sintetico nei segnali sentinella e che consenta al contempo una rigorosa e verificabile scomposizione del segnale aggregato nelle componenti elementari prescelte;
- infine, che consenta, quantitativamente, di monitorare prima, durante e soprattutto dopo i successi (e anche gli insuccessi) raggiunti.

Ove concretamente realizzato e non semplicemente teorizzato, questo strumento di supporto e stimolo alle decisioni di politica sanitaria ai differenti livelli di governo della salute costituisce il necessario, in teoria quasi ovvio, ritorno per gli sforzi organizzativi, tecnici, finanziari ed umani necessari alla raccolta e verifica di qualità dei grandi sistemi informativi pubblici.

La realizzazione pratica di tali sistemi informativi risulta di fatto - non solo per quello riferito al Servizio Sanitario Nazionale, ma in generale per i grandi sistemi informativi realizzati dalla Pubblica Amministrazione - particolarmente carente per motivi che, si ritiene, siano principalmente legati a processi di valutazione. Il sistema informativo è - tecnicamente - un veicolo "neutrale" delle informazioni che trasporta, e questa potenzialità genera forte resistenza negli operatori che potrebbero essere valutati e comparati ai benchmark.

Proposte

Sono percorribili due diverse linee, una generalista, volta a un migliore utilizzo del complesso delle risorse finanziarie del SSN, e un'altra, affiancata alla prima, specificamente mirata a individuare sacche di inefficienza e di spreco nell'utilizzo del farmaco da parte dell'operatore pubblico.

Sotto il profilo generalista, si propone alla discussione che i piani di rientro oggi concretamente percorsi in diverse Regioni italiane appaiono eccessivamente orientati a risolvere aspetti di carattere finanziario lineare, senza un adeguato impianto che stimoli con incentivi appositamente mirati, comportamenti virtuosi, trainati da indicatori sentinella attentamente individuati, quali:

1. la lunghezza delle liste di attesa,
2. la dimensione della migrazione sanitaria,
3. il costo medio di acquisto di specifici beni/servizi sentinella.

Qualora tali indicatori fossero ritenuti meritevoli di incentivi e disincentivi, si suggerisce il completamento del sistema informativo e il suo completamento con premi e penalizzazioni finanziarie.

Sotto il profilo specificamente legato al segmento del farmaco pubblico, nell'ambito di una ricerca Astrid del 2008¹ è possibile rintracciare un primo esercizio volto a quantificare e mappare il numero medio di dosi di farmaco di fascia A-SSN consumato giornalmente ogni 1.000 abitanti.

Ulteriori stimoli alla riflessione sono una specifica attenzione ai consumi per farmaci ospedalieri, da correlare alle evidenze già oggi disponibili nella scheda di dimissione ospedaliera, eventualmente anche mediante una proposta di completamento di tale scheda specificamente indirizzata alle terapie farmacologiche erogate al paziente.

La citata ricerca evidenziava una netta polarizzazione Nord/Centro-Sud nei consumi di farmaci di classe-A del SSN. Appare ragionevole attendersi che anche i consumi di farmaci ospedalieri, comunque rilevati, possano restituire evidenze di variabilità non giustificabili ragionevolmente con differenze degli stati di rischio e di salute della popolazione assistita.

Il metodo epidemiologico su cui si vuole qui attirare l'attenzione opera su basi induttive, a differenza delle procedure specifiche della Magistratura, legate a casi veri o supposti di mala sanità, che debbono riferirsi a principi di certezza del diritto.

Dal punto di vista delle politiche sanitarie, l'epidemiologia intesa come rilevazione di macro-disparità di addensamenti - come per il caso dei morti sulla piantina di Londra - deve essere un modo di attirare l'attenzione del mondo della ricerca, dei media, e dei differenti livelli di governo della salute sugli obiettivi individuati e condivisi e per indurre tempestivamente comportamenti orientati al cambiamento.

¹ Cfr. ASTRID, *La salute e il mercato. La ricerca farmaceutica tra Stato, industria e cittadini*, a cura di G. Macciotta, Il Sole 24 Ore, 2008.

I sistemi informativi pubblici risultano caratterizzati da elevati costi sia diretti (partner informatico e personale pubblico centrale specificamente applicato), che indiretti (i costi organizzativi che sostiene ogni unità che rileva l'informazione elementare per trasmetterla al sistema centrale).

Orientare informazioni già esistenti, ovvero informazioni rilevabili con costi aggiuntivi limitati (es. spese di acquisto mensili per specifici beni e servizi sentinella, lunghezza media delle liste di attesa ecc.) con finalità di stimolo e accompagnamento al cambiamento consentirebbe di affiancare l'azione autoritativa (spesso elusa) del legislatore con un'azione autorevole ed autorevolmente veicolata, caratterizzata da costi finanziari limitati.

Agenda:

- 1) *Le risorse informatiche del Ssn non sono al passo coi tempi. Oggi i sistemi informatici permettono standard di qualità e sicurezza anche nella gestione di moli giganti di dati a elevata frequenza*
- 2) *È necessario investire nelle dotazioni informatiche del Ssn e delle singole Asl e Ao, in modo da dotarle di una piattaforma omogenea e moderna*
- 3) *La dotazione informatica è strumento essenziale su più fronti: l'efficacia e la tempestività della governance; la trasparenza e l'accountability di decisori politici, amministratori e professionisti; la raccolta sistematica e la condivisione open source dei dati clinici utili alla R&S; la condivisione dei risultati della ricerca clinica*
- 4) *In questa prospettiva, l'investimento nella piattaforma informativa, in particolare in tema di prodotti di supporto alla decisione delle politiche locali, regionali e nazionali, va inteso come parte integrante dell'innovazione settoriale*

IL FUTURO DELL'R&D IN-SILICO

di Edwin Morley-Fletcher e Ludovica Durst

Sommario:

I termini con cui oggi si affronta il tema dell'R&D in farmaceutica potrebbero, in un prossimo futuro, essere molto diversi. Da un lato, si percepisce un rinnovato interesse per il ruolo dei finanziamenti pubblici, anche attraverso programmi coordinati a livello internazionale per focalizzare più sforzi su un unico obiettivo comune. La ricerca viene, in un certo senso, "internalizzata" ai Ssn. Dall'altro, appare definitivamente in chiusura l'epoca dei block-buster, mentre la frontiera della ricerca è sempre più quella delle malattie rare, dei farmaci orfani, delle terapie personalizzate su platee piccole o addirittura individuali. Le due tendenze - il rinnovato impegno pubblico e la fine dell'era dei block-buster - sono tra loro connesse. Anche ambiti di ricerca importanti, come quelli degli antitumorali, che sino a qualche tempo fa sembravano poter dare spazio a nuovi flussi di block-buster, sono sempre più orientati verso la specializzazione e la personalizzazione. Questo cambiamento sta incontrando un potente "alleato" nella tecnologia in-silico che, se sino a qualche tempo fa appariva futuribile, adesso sta acquisendo sempre più realismo e concretezza grazie agli avanzamenti della tecnologia, in particolare della biorobotica e delle reti neurali, e alla possibilità di integrare e interrogare grandi dataset (i big data). La farmaceutica del futuro sarà probabilmente molto meno dipendente dalla copertura brevettuale così come intesa sinora. La remunerazione dell'attività di ricerca potrà esser separata dalla remunerazione del manufacturing tout court dei prodotti farmaceutici (siano essi equivalenti o innovativi), e da questo double channel deriverà un impulso forte e costante all'efficientamento sia della produzione che della distribuzione del farmaco. Sarà più facile costruire un livello internazionale dell'R&D e, nel contempo, mantenere condizioni concorrenziali nel manufacturing e nella distribuzione. Le riforme di oggi andrebbero, auspicabilmente, disegnate avendo in mente questi scenari che sono molto più vicini a noi di quanto si possa immaginare.

Introduzione

Guardando l'ultimo Global R&D Funding Forecast 2014 del Battelle Memorial Institute, la collocazione dell'Italia nella mappa internazionale della ricerca non appare lusinghiera. Analogamente, nell'Italy Pharmaceuticals & Healthcare Report, pubblicato a giugno 2015 da BMI Research, il Risk/Reward Index dell'Italia per il terzo trimestre 2015 colloca il Paese al 13° posto fra i 15 mercati europei analizzati, e prevede che esso rimanga in posizione di coda nel periodo preso in esame. Anche l'Italy Medical Devices Report, pubblicato dalla medesima BMI Research nel maggio 2015, indica il mercato biomedicale italiano come quarto nell'area europea-occidentale, ma con un tasso di spesa pro capite comparativamente basso, e con un settore pubblico, che pesa per circa il 70%, giudicato "notoriamente affetto da ipertrofia burocratica e ritardi nei pagamenti che condizionano la sostenibilità del tessuto delle minori imprese del settore".

D'altra parte, le previsioni di IMS Health e di Datamonitor per il 2016 indicano una prospettiva di crescita vicina al 2% della spesa farmaceutica nei cinque maggiori Paesi dell'UE (Francia, Germania, Italia, Regno Unito, e Spagna)¹, dopo che la scadenza della protezione brevettuale di molti farmaci cosiddetti *blockbuster*, verificatasi fra il 2011 e il 2012 (nel momento dello European Patent Cliff Peak), aveva fatto venir meno un tradizionale fattore di traino per l'industria del settore, aprendo nel contempo a una vivace concorrenza di farmaci generici.

Rispetto alla fase precedente – in cui, malgrado la spesa per ricerca e sviluppo si fosse espansa a un tasso di crescita composto del 6% dal 2000 al 2011², il numero di nuove entità molecolari approvate nello stesso periodo registrava una diminuzione annua pari a un tasso composto dell'1%. Stando al World Preview 2014 - Outlook to 2020 di EvaluatePharma, si è ora in presenza di un netto punto di svolta e si può affermare che il settore sia avviato su di un percorso di crescita sostenuta, caratterizzato da un tasso annuo pari al 5,1% per il periodo 2013-2020:

Un drastico miglioramento della produttività della ricerca e sviluppo, due anni eccellenti di approvazioni di nuovi farmaci, una rinnovata focalizzazione operativa degli obiettivi industriali di ricerca e sviluppo, a fronte di una marcata riduzione dei costi: sono tutti fattori che stanno a testimoniare di un mutamento dei fondamentali", mostrando in particolare "un cambio della velocità con la quale le nuove ondate tecnologiche investono il processo produttivo e colpiscono il mercato³.

Una nuova generazione di farmaci

Questi elementi di analisi rafforzano le valutazioni già espresse da altri⁴ circa lo spostamento intervenuto negli orientamenti prioritari delle imprese farmaceutiche, con relativo abbandono della centralità del tradizionale modello *blockbuster* basato su farmaci a costi contenuti e altissimi volumi di utilizzazione, per riorientarsi verso un approccio incentrato su farmaci a prezzi alti, e anche altissimi, destinati a popolazioni di pazienti molto mirate.

È in quest'ottica che si colloca, per esempio, l'approvazione da parte della FDA, conseguita da Gilead Sciences, del nuovo farmaco per l'epatite C, Sovaldi, che ha registrato quasi 8 mld di vendite già solo negli Stati Uniti nel 2014, con un prezzo, peraltro, pari a 1.000 dollari per pillola, per un costo complessivo per singolo trattamento della durata di 12 settimane di 84.000 dollari per paziente, a fronte di un costo stimato di 500.000 dollari per un trapianto di fegato.

Ancora più vistoso il caso dei nuovi farmaci immuno-oncologici, approvati dalla FDA a inizio 2015, come Yervoy, Keytruda, o Opdivo, che dimostrano grande efficacia e riescono a mantenere in vita pazienti altrimenti in fase terminale, ma al costo di oltre 300.000 dollari l'anno per singolo ciclo terapeutico.

¹ D. Urbinati, et al., *EU pharmaceutical expenditure forecast*, Journal of Market Access & Health Policy, [S.l.], October 2014.

² GBI, *Accelerating Drugs to Market - Despite Challenges, Adaptive Clinical Trials Reduce Drug Development Costs and Time to Market*, 2012.

³ Citazione da World Preview 2014 - Outlook to 2020 di EvaluatePharma.

⁴ C. Koelsch, J. Przewrocka and P. Keeling, *Towards a balanced value business model for personalized medicine: an outlook*, Pharmacogenomics, 14(1), 2013.

Questi elementi di attualità inducono a porsi la domanda sulle conseguenze che la rivoluzione in atto in campo medico, con la *personalised medicine*⁵, e in campo farmacologico, con l'*in silico drug development* e gli *in silico clinical trials*⁶, possono determinare quanto al tradizionale impianto di *pricing* dei prodotti.

Per esempio, mentre più in generale viene lamentata un'inadeguata trasparenza nei meccanismi di definizione dei prezzi, e l'impossibilità di correlarli direttamente a specifici livelli di valore aggiunto e di performance dei prodotti⁷, o di risultato conseguito sul singolo paziente⁸, la Strategic Research and Innovation Agenda (SRIA) intitolata *Shaping Europe's Vision for Personalised Medicine*, elaborata dal consorzio PerMed su incarico della Commissione europea (maggio 2015), pone in evidenza l'esigenza di verificare l'applicabilità di approcci ispirati a meccanismi di *Conditional Coverage Agreement (CCA)*, con l'inclusione di un insieme di pratiche quali *Coverage With Evidence Agreements* o *Risk Sharing Agreements*⁹.

Brevetti, medicina personalizzata e farmaceutica in-silico

Una domanda più fondamentale riguarda però l'appropriatezza del perdurare di un sistema quale quello brevettuale per garantire l'operare di meccanismi di incentivazione della ricerca e dello sviluppo dei farmaci in un contesto così innovativo quale quello della *personalised e predictive medicine* e degli *in-silico clinical trials*.

La SRIA di PerMed afferma che "è ora di discutere nuovi modelli di determinazione dei prezzi e delle modalità di rimborso, che siano tali da garantire sia un'equa remunerazione dell'investimento per ricerca e dei rischi assunti dal produttore, sia la sostenibilità per il sistema sanitario nel suo insieme e l'*equity for each patient*". Il Rapporto rileva che le grandi imprese farmaceutiche integrate sono rimaste sin qui al vertice della catena produttiva per la loro indiscussa superiorità nella conduzione delle sperimentazioni cliniche e nel gestire gli

⁵ "Personalised Medicine refers to a medical model using characterisation of individuals' phenotypes and genotypes (e.g. molecular profiling, medical imaging, lifestyle data) for tailoring the right therapeutic strategy for the right person at the right time, and/or to determine the predisposition to disease and/or to deliver timely and targeted prevention [...] The future vision is to move towards prevention and prediction" (PerMed, *Shaping Europe's Vision for Personalised Medicine*, Strategic Research and Innovation Agenda funded by the European Commission, May 2015, <http://www.permed2020.eu>).

⁶ "The use of individualised computer simulation in the development or regulatory evaluation of a medicinal product, medical device or medical intervention. It is a subdomain of 'in silico medicine', the discipline that encompasses the use of individualised computer simulations in all aspects of the prevention, diagnosis, prognostic assessment and treatment of disease" (Avicenna, *In Silico Clinical Trials: How Computer Simulation Will Transform the Biomedical Industry - An international research and development roadmap for an industry-driven initiative*, June 2015 draft, Coordination and Support Action funded by the European Commission, <http://avicenna-isct.org/roadmap/>). Alcuni degli argomenti sviluppati in questo contributo per ASTRID, sono ripresi dal capitolo socio-economico della *roadmap* di Avicenna, coordinato da Edwin Morley-Fletcher.

⁷ C. Henshall and T. Schuller, *Health Technology Assessment, Value-Based Decision Making, and Innovation*, International Journal of Technology Assessment in Health Care, 29, 2013; C. Leopold, A.K. Mantel-Teeuwisse, S. Vogler, S. Valkova, K. de Joncheere, H. Leufkens, A.K. Wagner, D. Ross-Degnan, R. Laing, *Effect of the economic recession on pharmaceutical policy and medicine sales in eight European countries*, in: Bulletin of the World Health Organization, 92/9:630-640D, 2014; G. Dranitsaris, K. Dorward, R.C. Owens, H. Schipper, *What is a new drug worth? An innovative model for performance-based pricing*, European Journal of Cancer Care, 24(3), May 2015.

⁸ J. Raftery, *Value based pricing: can it work?*, BMJ, October 11, 2013.

⁹ Knopf KB, Hutton J., *Value and use of economic evaluation in oncology*, Journal of Clinical Oncology, 25(35), December 2007; J. Hutton, P. Trueman, C. Henshall, *Coverage with evidence development: an examination of conceptual and policy issues*, International Journal of Technology Assessment in Health Care, 23(4), 2007; Klemp et al. HTAi Policy Forum, *What principles should govern the use of managed entry agreements?*, International Journal of Technology Assessment in Health Care, 27(1), 2011.

aspetti regolatori, anche se ormai tali società operano crescentemente come recettori più che come originatori dei nuovi farmaci, dal momento che è sempre più l'area dello *small pharma* (le imprese del settore con un numero di addetti non inferiore a 25 e non superiore a 500) a costituire la spinta innovativa, e si registra anche un ruolo crescente del *micro pharma*, soprattutto nell'abbinare la conoscenza accademica con un approccio imprenditoriale.

A maggior ragione può apparire potenzialmente improprio mantenere ancora, nel nuovo contesto scientifico-produttivo *in-silico* (caratterizzato da uno straordinario moltiplicarsi delle possibilità euristiche e dal parallelo abbattimento dei costi), un sistema di incentivi improntato esclusivamente al rigido criterio di consentire al prezzo di crescere fino al punto di incontro della domanda con l'offerta in quelle condizioni di temporaneo monopolio che sono consentite dal sistema delle *patents*.

Una crescente letteratura economica testimonia dell'emergere di consistenti elementi di critica nei confronti della pretesa assenza di alternative al binomio brevetti-incentivazione in ambito farmaceutico¹⁰. Tra i profili maggiormente biasimati del sistema brevettuale¹¹ ricorre la constatazione che, analogamente a quanto avviene in generale nelle situazioni di monopolio protetto per legge, più che innescare un meccanismo di incentivi viene a determinarsi un contesto in cui prevalgono ulteriori spinte al *rent seeking*, così da ingenerare comportamenti sempre più monopolistici, come appunto – viene osservato – nell'industria farmaceutica. Qui l'effetto che ne è derivato è consistito spesso nel minimizzare l'innovazione, puntando a pratiche finalizzate a riproporre con modifiche marginali (*evergreening*) farmaci già noti: circa l'80% delle approvazioni di nuovi prodotti da parte della Federal Drug Administration è in questo senso considerato *redundant* da un punto di vista strettamente medico.

In realtà, quando i costi di ricerca e sviluppo sono elevati rispetto a quelli di produzione, l'utilizzazione del prezzo come meccanismo unico di remunerazione finisce con il determinare una spinta al rialzo dei prezzi sino al punto da travalicare i confini di un assetto economico efficiente, com'è appunto testimoniato dalla spirale dei prezzi dei nuovissimi farmaci salvavita, nonostante si rilevi da più parti come "la ricerca di base sembri sempre più basarsi sul lavoro delle strutture universitarie e di ricerca, o su realtà economiche da queste scaturite"¹².

D'altra parte, una non secondaria promessa, implicita nella medicina personalizzata e nell'*in-silico*, consiste proprio nell'invertire la continua crescita dei costi della cura della salute ponendo in essere, da un lato, la capacità di formulare diagnosi correlate a stratificazioni

¹⁰ J.R. Thomas, *Collusion and Collective Action in the Patent System: A Proposal for Patent Bounties*, University of Illinois Law of Review, 305, 2001; B. Weisbrod, *Solving the Drug Dilemma*, Washington Post, Op.Ed., August 22, 2003; A. Jaffe and J. Lerner, *Innovation and Its Discontents: How Our Broken Patent System is Endangering Innovation and Progress, and What To Do About It*, Princeton University Press, Princeton 2004; M. Boldrin and D.K. Levine, *The Case against Patents*, Journal of Economic Perspectives, 27(1), 2013; E. Budish, B.N. Roin, H. Williams, *Do fixed patent terms distort innovation? Evidence from cancer clinical trials*, NBER, September 5, 2013.

¹¹ Vedasi per esempio J.E. Stiglitz: *Give prizes not patents*, NewScientist, 16 September 2006; *Innovation: A better way than patents*, New Scientist, 17 September 2006; Economic Foundations of Intellectual Property Rights, Duke Law Journal, 57, 2008; *Medicine for tomorrow: Some alternative proposals to promote socially beneficial research and development in pharmaceuticals*, Journal of Generic Medicines, 7(3), 2010; *Shift from patents regime to prize-based system will revolutionize research and healthcare*, The Economic Times: Comments and Analysis, May 21, 2012; *A Global Health Care Remedy – Why We Must Fix High Drug Prices*, Economy Watch, May 22, 2012; *The Price of Inequality*, Norton & Co., New York 2012; *How intellectual Property Reinforces Inequality*, The New York Times, 14 July 2013; *Don't trade away our health*, The New York Times, 30 January 2015.

¹² Censis, *I nuovi farmaci: Prospettive e sfide della ricerca, remunerazione dell'innovazione e accesso alle terapie*, Forum per la Ricerca Biomedica, Roma 2015.

sempre più sottili di coorti di pazienti¹³, differenziabili per patologie caratterizzate da *disease signatures* sempre più precise e personalizzate, e dall'altro, modalità via via meno costose di scoperta e sviluppo dei farmaci, e un ancor più rapido processo di continuo abbattimento del costo degli strumenti tecnologici di misurazione implicati dalla medicina predittiva¹⁴, riuscendo a integrare e valutare, anche in termini di *Big Data Analytics*, gli elementi informativi derivanti da rilevazioni genomiche, epigenetiche, trascrittomiche, proteomiche, metabolomiche, e dall'esame del microbioma.

Tutto ciò mirando a riclassificare le patologie a livello molecolare e sviluppare modelli preclinici di validazione delle ipotesi derivanti dall'analisi molecolare, avvalendosi anche di innovative sperimentazioni cliniche *in-silico* in grado di ridurre drasticamente i costi non solo per l'impiego di strumenti di analisi e simulazioni farmacogenetiche computerizzate, ma per il ricorso, se non in primo luogo, anche a pazienti virtuali. È sulla base di queste assunzioni che ha senso porre la domanda se medicina personalizzata e *in-silico*, che sono entrambe manifestazioni dell'irrompere di elementi di post-scarcità nel settore medico¹⁵ (basti appunto prendere in considerazione l'utilizzazione di *Big Data Analytics* accanto al *Disease Modelling*), non abbisognino ora di una strutturazione degli *Intellectual Property Rights* (IPR) che sia caratterizzata da meccanismi meno rudimentali della protezione monopolistica temporanea offerta sin qui dai brevetti farmaceutici.

Brevetti e scarsità indotta

Peraltro, il nesso fra diritti proprietari e scarsità era stato già rilevato in un noto saggio di Arnold Plant¹⁶, pubblicato negli anni '30 del secolo scorso. Plant, titolare della cattedra Ernest Cassel dell'Università di Londra, aveva appunto osservato che “è una peculiarità dei diritti proprietari derivanti da brevetti e copyright che questi non originano dalla scarsità¹⁷”, mentre hanno l'effetto di “rendere possibile una scarsità dei prodotti correlati, che altrimenti non potrebbe sussistere”¹⁸. Lo scopo della legislazione brevettuale è infatti quello di “attribuire la facoltà di alzare i prezzi tramite la capacità di creare scarsità¹⁹”, consentendo al titolare del brevetto, “tramite il monopolio accordatogli, di ridurre l'offerta al fine di alzare il prezzo”²⁰.

Plant aveva inoltre rilevato come “le condizioni di monopolio tendano a promuovere la diversione degli scarsi mezzi di produzione da un'utilizzazione meno preferita a una più

¹³ Come, per esempio si è cominciato a fare in Gran Bretagna, con la *Stratified Medicine Innovation Platform*, promossa da Innovate UK (la nuova dizione assunta dal precedente Technology Strategy Board), insieme con la *Medical Research Council's Stratified Medicine Initiative* and lo *Stratified Medicine Programme* promosso da Cancer Research UK, con l'obiettivo di convergere nella *UK Stratified Medicine Roadmap* (A. Haycox et al., *Through a glass darkly: economics and personalised medicine*, *Pharmacoeconomics*, 32(11), 2014).

¹⁴ L. Hood and S.H. Friend, *Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine*, *Nature Reviews Clinical Oncology* 8, March 2011.

¹⁵ Sia consentito fare qui riferimento a: E. Morley-Fletcher, *Innovation and Big Data*, in: B. Bressan (ed.), *From Physics to Daily Life: Applications in Biology, Medicine, and Healthcare*, CERN 60th Anniversary Book, Wiley-Blackwell, 2014.

¹⁶ A. Plant, *The Economic Theory Concerning Patents for Inventions*, *Economica*, 1(1), Feb. 1934, pp. 30-51. Plant si rifaceva in ciò alla classica posizione espressa già da David Hume nella *Enquiry Concerning the Principles of Morals* (), poi implicitamente ripresa nella definizione.

¹⁷ A. Plant, cit., p. 31.

¹⁸ Ibid.

¹⁹ Ibid.

²⁰ Ibid.

preferita”²¹, orientando l’attività inventiva verso quei settori dove la “concessione del monopolio ingenererà l’attesa di risultare maggiormente remunerativa”²².

In modo più articolato, un’osservazione analoga è alla base di un lavoro recente, pubblicato dalla Yale Law School²³, nel quale si evidenzia come le *patents* valgano a “collegare l’attesa privata alla porzione di valore sociale che può risultare di fatto (o a basso costo) estraibile tramite l’esercizio di diritti all’esclusione”²⁴. Ma non vi è alcuna ragione “per supporre che le variazioni (in termini di maggiore agevolezza o costosità) delle modalità di esclusione siano correlate con il valore sociale sottostante ai diversi beni informativi”. In astratto si può immaginare che i brevetti abbiano l’effetto di “orientare lo sforzo innovativo e gli investimenti verso beni informativi in grado di apportare un minor valore sociale, ma un maggior valore privato, in conseguenza del minor costo o delle barriere all’effettiva escludibilità”²⁵, di modo che spostare delle risorse dal sistema brevettuale a forme alternative di incentivazione può determinare un risultato di molto maggior benessere a parità di spesa²⁶.

Il fatto che le *patents* possano pertanto dar luogo a una carenza di offerta di innovazioni di grande valore qualora queste si caratterizzino come “altamente non escludenti” fa sì che emerga un “nuova giustificazione perché all’interno del sistema di incentivazione siano chiamati a svolgere un ruolo di rilievo approcci istituzionali quali forme di diretto finanziamento pubblico, oppure modalità di premio, o schemi incentrati su *commons*, che non facciano più perno sulla necessità della presenza di meccanismi escludenti finalizzati a generare beni informativi di alto costo”²⁷.

Un’adeguata comprensione del *continuum of excludability* ha implicazioni importanti per la teoria e le politiche pubbliche dell’innovazione – affermano gli studiosi della Yale School of Law: “i brevetti, così come i diritti proprietari, non operano semplicemente come veicoli trasparenti per la trasmissione dei segnali del mercato, ma possono introdurre specifiche distorsioni allocative che sono loro proprie”²⁸

L’ipotesi del double pricing

Si può dire, in termini molto riassuntivi, che la discussione accademica si sia incentrata in larga misura sui potenziali vantaggi correlati all’ipotesi di introdurre in definitiva due prezzi, anziché uno solo: un primo prezzo per remunerare l’innovazione farmaceutica in quanto tale (specie se *in-silico*, conviene aggiungere), e un secondo prezzo per remunerare il prodotto che ne consegue: al contrario quindi di quanto avviene attualmente con il sistema dei brevetti, tramite il quale l’industria assegna un prezzo correlato alla produzione materiale del farmaco, senza distinguere quest’ultima dalla fase di ricerca e sviluppo. Con il *dual pricing* si determinerebbe invece una iniziale remunerazione fissa per consentire l’accesso alla

²¹ A. Pant, cit.

²² Ibid., p. 38.

²³ A. Kapczynski and T. Syed, *The Continuum of Excludability and the Limits of Patents*, Yale law School, Faculty Scholarship Series, Paper 4695, 2013, pp. 1900-1964.

²⁴ Cit., p. 1942.

²⁵ Ibid.

²⁶ Cit., p. 1944.

²⁷ Cit., p. 1946.

²⁸ Cit., p. 1962.

possibilità di produrre il farmaco, e una successiva remunerazione variabile in funzione dell'effettivo livello di utilizzazione del medesimo.

L'obiettivo perseguito, in questo modo, diverrebbe quello di poter premiare direttamente l'innovazione derivante da ricerca e sviluppo (specie se *in-silico*) facendo acquisire alla medesima lo status di bene speciale²⁹, meritevole di un'ideale regolazione che non si limiti all'istituzione di un monopolio legale temporaneo. Certo, come ha subito ammesso uno dei proponenti, la soluzione di adottare due prezzi, uno per l'innovazione, l'altro per i farmaci che ne derivano, "non sarebbe indolore, ma non lo è nemmeno il percorso attualmente seguito dalle politiche pubbliche"³⁰.

D'altra parte, la funzione principale delle *patents* dovrebbe consistere nel rendere possibile di "spalmare" su di un lungo arco temporale l'onere di ripagare l'investimento effettuato in ricerca e sviluppo, al fine di renderlo sostenibile per il consumatore finale, chiamando nel contempo più generazioni a concorrere a un'innovazione scientifica capace di apportare benefici diretti e indiretti in futuro.

La proposta del *dual pricing* si articola in due parti. Per un verso, essa presuppone di rendere possibile l'erogazione di importanti premi al risultato per chi è riuscito a sviluppare e brevettare nuovi prodotti farmaceutici di provata sicurezza ed efficacia. In questo modo, le autorità a ciò preposte verrebbero di fatto ad acquisire le nuove *in-silico patents*. La European Medicines Agency (EMA) potrebbe vedere ampliate le proprie funzioni, così da divenire il soggetto europeo posto a sovrintendere a un simile processo, trasferendo le funzioni ora allocate al livello nazionale. Si tratterebbe di assumere un ruolo comparabile a quello che da tempo viene svolto dalla Commissione europea sul piano della ricerca, per il tramite dei Programmi Quadro che si sono via via succeduti, fino all'attuale *Horizon 2020*. Quale che sia in futuro la risposta relativa all'interrogativo circa l'autorità preposta a tale funzione, l'esito dovrebbe in ogni caso implicare che chi ha sviluppato con successo nuovi farmaci (specie se tramite sperimentazioni *in-silico*) sia premiato per l'innovazione realizzata facendo ricorso in parte a forme di remunerazione immediata (una sorta di prezzo di vendita dell'innovazione) e in parte con *royalties* contenute, a valere per un tempo definito, sulle vendite conseguite dai diversi produttori del farmaco operanti in reciproca concorrenza.

Per altro verso, la possibilità di far uso del brevetto innovativo sarebbe infatti possibile per qualsiasi impresa intenzionata a produrre il farmaco correlato e disposta a pagare la limitata *royalty* a esso abbinata. L'obiettivo consisterebbe in tal modo nel determinare il massimo di concorrenza fra i potenziali produttori, trasformando sin dall'inizio in "generici" anche i farmaci innovativi, per renderli disponibili al prezzo più vicino possibile al costo marginale di produzione.

Le due componenti del processo, l'innovazione e la produzione del farmaco, verrebbero in tal modo a disgiungersi, così che "i consumatori troverebbero prezzi bassi e gli innovatori otterrebbero premi finanziari"³¹. La funzione di diluizione temporale del costo attualmente affidata ai monopoli brevettuali si trasferirebbe in tal caso, si noti bene, alla sfera pubblica, e

²⁹ J.E. Stiglitz, *Knowledge as a Global Public Good*, in: I. Kaul, I. Grunberg, M.A. Stern (eds.), *Global Public Goods – International Cooperation in the 21st Century*, UNDP, NewYork 1999; J.F. Duffy, *Intellectual Property as Natural Monopoly: Toward a General Theory of Partial Property Rights*, utexas.edu, 2005.

³⁰ B. Weisbrod, cit.

³¹ B. Weisbrod, cit.

ricerca e sviluppo si aprirebbero a tutti gli attori che oggi ne sono in buona parte esclusi per la lunghezza del tempo necessario a recuperarne i costi.

Il vantaggio del duplice meccanismo di prezzo consisterebbe innanzitutto nell'effetto di promozione di un più alto livello di competizione ed efficienza nella produzione dei farmaci, così da massimizzare, entro i vincoli di bilancio in atto, le risorse finalizzabili a incentivare e remunerare la ricerca e sviluppo. Una piena concorrenza sul versante manifatturiero dell'industria farmaceutica avrebbe effetti benefici per lo sviluppo del settore su scala europea, che è oggi ostacolato dalla frammentazione dei meccanismi di determinazione dei prezzi e dalla sovrapposizione con le esigenze di remunerazione della fase di ricerca e sviluppo.

Alternativa obbligata o integrazione volontaria del sistema di brevetti?

Un'obiezione corrente nei confronti di proposte innovative di questo tipo per quanto attiene all'assetto di IPR consiste nel porre in luce il fatto che, se implementate, tali proposte non potrebbero non presentare una serie di consistenti problemi sia teorici sia pratici, tanto per quanto attiene al disegno d'insieme, che in riferimento alla scelta se dare ad esse applicazione in termini di alternativa obbligatoria o come forma integrativa volontaria rispetto all'attuale sistema brevettuale.

Che l'obiettivo si consegua tramite la stipulazione di contratti di ricerca con un'ideale entità pubblica (come avviene oggi nell'ambito di *Horizon 2020* con la Commissione europea) o per il tramite di un sistema di premi per l'innovazione farmaceutica *in-silico*, la spesa pubblica addizionale dovrebbe essere finanziata attraverso forme di tassazione aggiuntiva, che in teoria sarebbero compensate, almeno in parte, dai prezzi minori che deriverebbero dall'immediata "genericizzazione" dei farmaci la cui ricerca e sviluppo risultasse inclusa in tali modalità innovative di remunerazione.

Tuttavia, "se questo processo si configurasse come un'alternativa obbligata, si avrebbe, sì, un'accresciuta competizione in termini di prezzo fra produttori farmaceutici generici, ma si avrebbe nel contempo il rischio di determinare minori incentivi all'innovazione, ritardi nella ricerca e sviluppo, e in definitiva un numero minore di possibilità terapeutiche in corso di sviluppo e immesse nel mercato; se invece il processo si configurasse come possibilità aggiuntiva all'attuale sistema brevettuale, a seconda delle modalità adottate potrebbe far fronte a esigenze di rilievo o lacune ancora non prese in esame"³².

Quale che sia la modalità prescelta, un'obiezione che le investe entrambe consiste nel rilevare che un intervento pubblico orientato all'acquisto diretto dell'innovazione farmaceutica per il tramite di premi o contratti che operasse come formula estesamente sostitutiva dell'investimento privato nelle fasi avanzate di ricerca e sviluppo implicherebbe in ogni caso "un livello tale di informazione centralizzata e di capacità decisionale che rischierebbe di introdurre elementi di incertezza e ritardo nell'ambiente scientifico e imprenditoriale della

³² H.G. Grabowski, J.A. Di Masi and G. Long, *The Roles Of Patents And Research And Development Incentives Biopharmaceutical Innovation*, "Health Affairs", 34, 2, 2015, pp. 308. See also: M. Kremer, H. Williams, *Incentivizing innovation: adding to the tool kit*, in: J. Lerner, S. Stern (eds.), *Innovation policy and the economy*, Vol. 10, University of Chicago Press, Chicago 2010, pp. 1-17.

biotecnologia”³³. I responsabili di un simile processo amministrativo si troverebbero ad affrontare – è stato affermato – “sfide tali, nella selezione dei vincitori fra opportunità scientifiche in continua mutazione e modalità organizzative in concorrenza fra loro”³⁴, laddove, in confronto, “i finanziamenti NIH [accordati dal sistema statunitense dei National Institutes of Health] risultano circoscritti alla ricerca di base e al trasferimento tecnologico, anziché affrontare gli stadi avanzati di sviluppo di un farmaco, e ammontano comunque a solo una frazione dell’investimento privato”³⁵.

Mariana Mazzucato, autrice del libro *The Entrepreneurial State*, ha contrapposto a questo argomento la constatazione che “anziché preoccuparsi eccessivamente della in/capacità pubblica di selezionare i vincitori, varrebbe la pena di dedicare maggiori riflessioni a come remunerare le vincite quando hanno luogo in modo da coprire le perdite derivanti dagli inevitabili fallimenti, così come riuscire a finanziare le vincite future. [...] Qualora un’innovazione fondamentale di tecnologie applicate sia direttamente finanziata da risorse pubbliche, il settore pubblico dovrebbe poterne estrarre in cambio una *royalty* sulla successiva applicazione. I proventi da queste *royalties*, derivanti dai diversi settori e tecnologie, dovrebbero confluire in un ‘fondo per l’innovazione’ nazionale [o europeo, come nell’ipotesi qui ventilata] che servirebbe a finanziare le innovazioni future”³⁶.

Di fatto, l’esempio statunitense, addotto dalla Mazzucato, mostra come vi sia stato un massiccio impegno di spesa dell’NIH. Dal 1978 al 2004, la spesa per la ricerca nelle *life sciences* ha raggiunto un totale di \$365 miliardi, e ogni anno dal 1970 al 2009, con l’eccezione di una piccola diminuzione del 2006, i finanziamenti accordati complessivamente dall’NIH si sono sempre accresciuti in termini nominali, in contrasto con gli investimenti ampiamente fluttuanti derivanti da fondi di *venture capital* o dalla borsa³⁷. Il totale della spesa effettuata dall’NIH fra il 1936 e il 2011 (in dollari 2011) è stata pari a \$792 miliardi. Tutti i budget NIH dal 2009 al 2014 hanno stabilmente ecceduto i \$30 miliardi ogni anno, se non per il 2013, quando l’ammontare è stato di \$29,1 miliardi³⁸. Lazonick e Tulum sostengono che il governo americano, per il tramite dell’NIH, “abbia costituito a lungo il più importante investitore degli USA (e del mondo) in creazione di conoscenza in ambito medico”³⁹. La Mazzucato rileva ulteriormente che “tre quarti delle nuove entità molecolari biofarmaceutiche devono la loro creazione a laboratori finanziati pubblicamente. Eppure, negli ultimi dieci anni le società di punta del settore hanno conseguito maggiori profitti che non tutte le altre società classificate su Fortune 500 messe insieme”⁴⁰.

Analizzando i corrispondenti dati europei, ci si può limitare a constatare, in questa sede, come la Commissione europea sia passata, nell’arco di 30 anni, dal gestire poco meno di 4 miliardi per il primo Programma Quadro 1984-1987, ai 70 miliardi dell’Ottavo Programma Quadro di *Horizon 2020*.

³³ H.G. Grabowski, J.A. Di Masi and G. Long, cit.

³⁴ Ibid.

³⁵ Ibid.

³⁶ M. Mazzucato, *The Entrepreneurial State: Debunking Public vs. Private Sector Myth*, Anthem, London 2013, pp. 187-189.

³⁷ W. Lazonick and O. Tulum, *US Biopharmaceutical Finance and the Sustainability of the Biotech Business Model*, *Research Policy*, 40, 9, 2011, pp. 1170-1187.

³⁸ National Institutes of Health, *Actual Total Obligations by Budget Mechanism, FY 2000 - FY 2014*.

³⁹ W. Lazonick and O. Tulum, cit.

⁴⁰ M. Mazzucato, p. 188.

Complessità delle vie di approccio al double pricing

In una recente conferenza tenuta a Barcellona il 4-5 giugno 2015⁴¹, nell'ambito del Quinto Evento organizzato dal consorzio Avicenna per sottoporre a discussione la bozza predisposta di *roadmap* dello sviluppo *in silico* dei farmaci e delle connesse sperimentazioni cliniche, Alistair McGuire della London School of Economics ha articolatamente analizzato tale questione, distinguendo diversi modi in cui è possibile proporsi di scorrelare la remunerazione dell'innovazione dal prezzo del farmaco: rendendo brevettabile la nuova entità chimica e non il prodotto, introducendo forme di partnership pubblico-private, oppure *International Finance Initiatives* (specie per i Paesi meno industrializzati), facendo uso di *Advanced Purchase Agreements*, infine sperimentando modalità di frazionamento del meccanismo di remunerazione o premio in funzione della sua applicabilità a parti distinte del processo di ricerca e sviluppo (ricerca di base, fase iniziale della scoperta del farmaco, fase pre-clinica, *Value-Based Purchasing*, analisi di efficienza dei costi).

Si conferma così la notevole complessità di un simile percorso, ma trova anche un ulteriore autorevole avallo accademico la validità dell'interrogativo circa le potenzialità che potrebbero derivare da un eventuale disaccoppiamento fra la remunerazione, da un lato, di ricerca e sviluppo *in-silico*, e quella, dall'altro, per la manifattura dei prodotti biomedicali.

Avendo l'obiettivo di giungere a innescare un processo di accumulazione esponenziale della conoscenza, un simile interrogativo appare meritevole, in sostanza, di esser sollevato a livello europeo, come possibile via per apportare nuovo impulso alla ricerca applicata in campo biofarmaceutico, e al fine di far acquisire all'Europa una posizione di *leadership* sul terreno della medicina personalizzata.

Sviluppo dell'in-silico e distribuzione dei farmaci

Si aggiungano, infine, agli argomenti già addotti, alcune considerazioni attinenti all'area distributiva dei farmaci, e in particolare alla prospettiva che progetti di sviluppo *in-silico*, mirati ai bisogni di pazienti individuali (che è poi lo scopo finale della medicina *in-silico*), possano beneficiare ampiamente dalla presenza su territorio di farmacie e farmacisti capaci di predisporre medicine personalizzate per numero di pillole, dosaggio, dimensioni del confezionamento, presenza di principi attivi o di eccipienti, tempi di attivazione. Ciò implicherebbe sicuramente un profondo rinnovamento della professione del farmacista, ma anche una riscoperta dell'originaria funzione di esperti della composizione galenica dei farmaci. Con tutta evidenza, rispetto alla tradizione, i farmacisti disporrebbero ora dell'intero supporto della strumentazione medica e delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione. Per esempio, stampanti 3D printers, appropriatamente alimentate con programmazione software e controllo di risultato, potrebbero costituire gli strumenti idonei per adattare al dettaglio prodotti farmaceutici all'ingrosso così da trasformarli in terapie *ad personam*. Lungo simili vie di ragionamento, si possono agevolmente immaginare molti effetti positivi, a partire dalla riduzione dello spreco dei farmaci (che origina sovente dall'assenza di confezionamenti più idonei all'uso prescritto) e dei rischi di sovradosaggio o sottodosaggio derivanti dal fai-da-te dei pazienti.

⁴¹ Avicenna : A Strategy For In Silico Clinical Trials, Event 5, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, 4th-5th June 2015.

Da questo punto di vista, l'approccio *in-silico* ricomprende l'intera catena farmaceutica, dalla produzione alla distribuzione, e può supportare fortemente la spinta verso l'innovazione in medicina.

È anche questa, d'altronde, un'altra manifestazione dell'irrompere di componenti di "post-scarità" nel modo stesso di concepire il nuovo ruolo della medicina, per l'appunto *personalizzata*, e dei farmaci, non più *blockbuster*, ma *targeted* e prodotti *in silico*.

Certo il cammino da compiere perché ciò diventi una realtà pienamente diffusa sarà ancora lungo, ma è importante cominciare a cogliere i primi segni premonitori del nuovo scenario che si annuncia, per cominciare a riconsiderare i termini dell'annoso dibattito sul rapporto fra salute e mercato con riferimento a modalità di remunerazione dell'innovazione che non si identifichino *tout court* con il tradizionale sistema dei brevetti farmaceutici.

Profili giuridici e normativi in tema di brevetti farmaceutici

Il tendenziale "mutamento dei fondamentali" preannunciato dallo sviluppo dell'*in-silico* e della medicina personalizzata induce, insomma, a riflettere sin d'ora sull'opportunità di riesaminare alcuni assunti e paradigmi – tanto economici quanto giuridici – in particolare per quanto attiene alla centralità del sistema delle *patents* inteso come elemento di *policy* a livello globale.

Il dibattito sul presunto primato del sistema di incentivazione tramite brevetti, il cui esito era a lungo sembrato definitivamente acquisito⁴², anche come riflesso del più generale prevalere della teoria dei *property rights* (intesi come modalità di abbattimento dei costi di transazione), e della diffusione del sistema delle *patents* su scala mondiale, sembra aver in effetti ripreso vigore.

Il tendenziale mutamento di paradigma che ha cominciato a delinearsi negli ultimi anni⁴³, mette anzi in luce anche aspetti paradossali, come il fatto che il sistema brevettuale, se applicato in contesti di cura della salute caratterizzati dalla presenza di sistemi pubblici universalistici, non riesce a fungere da indicatore della domanda effettiva (rilevata per il tramite della scarsità artificiale determinata dalle *patents*), in quanto il prezzo del farmaco risulta essere in definitiva frutto di negoziazioni con il monopsonista pubblico.⁴⁴

La questione brevettuale costituisce un tema che trova riflesso ancora solo limitatamente nelle scelte legislative – più o meno recenti – di politica farmaceutica, ma alcuni aspetti correlati cominciano a comparire in alcune decisioni giurisprudenziali. In tal senso, si può

⁴² Sia pure nella nota formulazione prudenziale presentata da Fritz Machlup (autore, con Edith Penrose, del saggio *The Patent Controversy in the Nineteenth Century*, *The Journal of Economic History*, 10(1), 1950, pp.1-29): "nessun economista può dire con sicurezza, sulla base delle conoscenze attuali, se il sistema brevettuale nella sua forma odierna arreca alla collettività vantaggi o svantaggi [...] Se non avessimo già un sistema brevettuale, sarebbe irresponsabile, in base alle attuali conoscenze dei suoi effetti economici, consigliare oggi il varo di una legge sui brevetti per invenzione. Ma poiché abbiamo da tempo una legge sui brevetti per invenzione, sarebbe altrettanto irresponsabile, sulla base delle conoscenze attuali, consigliarne l'abrogazione" (cit. in A. Vanzetti e V. Di Cataldo, *Manuale di diritto industriale*, Milano 2009, pp. 360-361).

⁴³ Come registrato, per esempio da Benjamin N. Roin, della Harvard Law School: *Intellectual Property versus Prizes: Reframing the Debate*, *The University of Chicago Law Review*, 81(3), Summer 2014, pp. 999-1078.

⁴⁴ L. Garattini, D. Cornago, and P. De Compadri, *Pricing and reimbursement of in-patent drugs in seven European countries: a comparative analysis*, *Health Policy*, 82(3), 2007, pp. 30-39; B.N. Roin, cit., p. 1040-1041.

ricordare come in tema di brevettabilità si siano alternati modelli diversi, passati dal generale divieto di brevettazione diffuso nell’ottocento in Europa⁴⁵, all’esclusione solamente di alcuni ambiti (in alcuni casi proprio i farmaci), o dall’opzione per la sola brevettabilità del procedimento e non del prodotto – che aveva caratterizzato legislazioni come quelle della Germania e dell’Italia, e più recentemente dell’India⁴⁶ –, fino all’adesione agli standard normativi introdotti dagli accordi internazionali (TRIPS) che rendono oggi la disciplina del settore dei brevetti una delle maggiormente armonizzate (per quanto ancora differenziata nelle normative e nelle applicazioni-interpretazioni nazionali)⁴⁷.

Aspetti peculiari del settore farmaceutico, soprattutto con riferimento all’estensione della durata del brevetto, riguardano la regolazione delle citate pratiche di *evergreening* e dei farmaci generici, così come dei c.d. farmaci orfani, che sono divenuti oggetto di specifica disciplina sulla quale, peraltro, si tornerà più oltre⁴⁸.

Sotto altro spunti interessanti può offrire la rilettura della sentenza della Corte costituzionale italiana n. 20 del 1978, nella quale, in un contesto significativamente diverso da quello attuale, la Corte perveniva alla decisione di illegittimità costituzionale della norma sino ad allora in vigore⁴⁹, che prevedeva il “divieto di brevettare medicamenti ed i processi diretti a produrli”. Come argomentazione di sintesi, il giudice relatore Leopoldo Elia riportava in conclusione alla sentenza le seguenti osservazioni: “(i)n realtà, negli ultimi anni la presa di coscienza della sopravvenuta mancanza di ogni fondamento razionale della deroga è cresciuta di pari passo con l’affermarsi del valore della ricerca scientifico-tecnica e del dovere della Repubblica di promuoverla; con la più elevata capacità dell’industria farmaceutica italiana di organizzare la ricerca, anche in rapporto alle condizioni di competitività con quella degli altri Paesi; ed infine con le più intense relazioni con i mercati esteri, particolarmente nell’ambito degli stati appartenenti alla organizzazione del Consiglio d’Europa ed a quella della Comunità economica europea (come è attestato dalle convenzioni stipulate dal governo italiano, tutte orientate a restringere o a eliminare radicalmente la possibilità di vietare la brevettazione in singoli settori)”.

La motivazione centrale per la declaratoria di incostituzionalità, risultante, a parere della Corte, dall’obsolescenza della disciplina derogatoria relativa ai brevetti in ambito farmaceutico rispetto alla tutela generale delle innovazioni industriali (ne sarebbe infatti

⁴⁵ Divenendo oggetto, persino, di una diretta presa di posizione di Bismarck: *Important Message from the Secretary of the Confederation, Count von Bismarck, to the North German Federal Parliament*, Berlin, December 10, 1868, in: *Recent Discussions on the Abolition of Patents For Inventions in the United Kingdom, France, Germany, and the Netherlands. Evidence, Speeches, and Papers in its Favour with Suggestions as to International Arrangements Regarding Inventions and Copyright*, Longmans, Green, Reader and Dyer, London 1869, pp. 185-195.

⁴⁶ V. Rajeshkumar H. Acharya, *Indian Patent Regime and Pharmaceutical sector*, in *Riv. Dir. Industriale* 1/2014, spec. pp. 224-226.

⁴⁷ Ed anzi, proprio la minaccia di interpretare strettamente e dare concreta attuazione alle previsioni del TRIPS in tema di deroga e limitazione alla proprietà intellettuale – tutela di interesse di salute pubblica, utilizzo delle licenze obbligatorie – è stata il perno di alcune istanze di riforma e “bracci di ferro” sostenuti nel recente passato dai paesi emergenti nei confronti degli altri membri del WTO (si pensi in particolare alla fase di negoziati di Doha del 2003, o all’intesa fra India, Brasile e Sud Africa del 2007). V. A. Lollini, *Proprietà intellettuale, bilanciamento degli interessi e farmaci low cost: i casi di India e Sudafrica*, in *Rivista Trimestrale di Diritto Pubblico*, 1, 2009.

⁴⁸ V. più ampiamente sul tema degli strumenti legali di protezione della proprietà intellettuale nel settore farmaceutico nell’Unione Europea (fra cui rientrano oltre ai brevetti, i certificati supplementari di protezione, la regulatory data protection e l’estensione di 10 anni dell’esclusiva per i farmaci orfani), N. Tuominen, *Patenting strategies of the EU Pharmaceutical Industry Crossroad between Patent Law and Competition Policy*, in *Research Papers in*, No. 1, 2011, College of Europe-Collège d’Europe, www.coleurope.eu.

⁴⁹ L’art. 14 del R.D. 29 giugno 1939, n. 1127.

discesa una irragionevole differenziazione di trattamento tanto dell'autore dell'invenzione industriale quanto dell'imprenditore del settore farmaceutico), faceva dunque perno proprio sulle implicazioni della "nuova concezione della funzione del brevetto" a sua volta determinata dallo sviluppo tecnologico. Ovverossia, non solo di un istituto rispondente a finalità di tutela dell'interesse dell'inventore all'esclusiva, ma anche strumento di remunerazione e incentivo per la ricerca scientifica e tecnica, essenziale per assicurare l'ulteriore progresso nel settore della produzione farmaceutica, supportata dalla constatazione che: "(i)n altre parole, una volta superata dal progresso tecnico la fase 'individualistica' dell'attività inventiva, è chiaro che o la ricerca è finanziata da organismi pubblici (come tendenzialmente avviene nel campo della ricerca pura), o il finanziamento della ricerca scientifico-tecnica si realizza anche mediante i diritti di brevetto, peraltro di temporanea durata"⁵⁰.

Secondo elemento degno di nota è il ragionamento allora sviluppato con riferimento al tema del "rincarimento" dei prezzi. La Consulta valutava, infatti, non più corrispondenti alla realtà ulteriori motivi di deroga, quali "la preoccupazione di favorire (o di non impedire) il "rincarimento" dei prezzi dei medicinali come conseguenza dei diritti di esclusiva a profitto di chi detiene il brevetto", trattandosi per i prodotti farmaceutici di un mercato controllato, con prezzi fissati in modo autoritativo, e dall'impossibilità di stabilire un legame causa-effetto tra brevettabilità e livello dei prezzi⁵¹.

Ancora, la sentenza della Corte faceva perno sulla "sproporzione" tra il mezzo a suo tempo prescelto (il divieto di brevettazione) – atto a tutelare l'interesse pubblico nel campo farmaceutico e ad "anticipare quella situazione di generale utilizzabilità del prodotto farmaceutico o del processo di fabbricazione (c.d. dominio pubblico del bene immateriale) che normalmente segue all'esaurimento del periodo di durata del brevetto" –, e l'indicazione della possibilità di soddisfare quell'interesse con forme speciali di licenza obbligatoria non esclusiva.

Quest'ultimo profilo era stato particolarmente sottolineato da Giuseppe Florida⁵² (in uno scritto di pochi anni successivo alla sentenza), nel distinguere gli effetti della dichiarazione di incostituzionalità nei confronti dell'inammissibilità di "deroga al regime ordinario dei requisiti di brevettabilità delle invenzioni farmaceutiche", dal diverso caso di deroghe al "regime ordinario della (loro) esclusività di sfruttamento per ragioni di tutela dell'interesse generale alla salute": il primo avrebbe trovato giustificazione in ragione dello stesso legame individuato fra brevettazione e promozione della ricerca scientifica, senza che tuttavia da ciò si avesse a dedurre un'indicazione circa l'autofinanziamento della ricerca come metodo prioritario rispetto al finanziamento o incentivo pubblico. Il tema evidenziato come centrale era dunque quello della possibile compatibilità tra i condizionamenti derivanti dall'esclusiva e

⁵⁰ C. cost., sent. 20/1978.

⁵¹ Tesi suffragata dal confronto – proseguiva la Corte – con "l'esperienza degli altri paesi, nei quali è ammessa la brevettabilità dei prodotti farmaceutici (o quanto meno dei procedimenti di fabbricazione), (che) dimostra come non sia possibile stabilire un legame di causa-effetto tra brevettabilità e livello dei prezzi, risultando ovunque il mercato dei medicinali largamente corretto da interventi autoritativi, che debbono tener conto non solo del costo delle materie prime e della mano d'opera, del normale profitto e della spesa di confezionamento, ma pure della possibile diffusione del farmaco, dell'incidenza della ricerca, nonché di altri fattori più peculiari".

⁵² G. Florida, *L'innovazione farmaceutica nel sistema italiano dei brevetti*, Milano 1985. Ricordava inoltre Florida come "la questione della brevettabilità dei farmaci in Italia è oggetto di ininterrotte e vivacissime polemiche da almeno 127 anni, e cioè da quando il divieto della brevettazione fu introdotto prima nella legge piemontese 12 marzo 1855 n. 782, poi esteso alla Lombardia con la legge 30 ottobre 1859 n. 3731, e a tutto il territorio nazionale con legge 31 gennaio 1864 n. 1657".

la (antitetica secondo alcuni) libertà di ricerca⁵³, e Floridaia faceva così eco alle argomentazioni della Corte, per la quale: “se l’istituto del brevetto è ritenuto socialmente utile in settori assai delicati della vita collettiva, è necessario che risultino ragionevoli motivi di differenziazione per escludere tale utilità nel settore farmaceutico”.

Proprio per la rilevanza della scelta politica di tali profili al tempo non mancarono notazioni particolarmente critiche nei confronti della Corte, ritenendo che “difficilmente può escludersi che la sentenza sia scesa nel “merito” delle scelte legislative”⁵⁴, spettanti invece alle opzioni del legislatore (e che seguirono di lì a poco la sentenza). Osservava, ad esempio, Claudio Chiola, che, in particolare, “se il divieto di brevettazione è astrattamente giustificabile in chiave di tutela della salute (...), anche la brevettazione dei farmaci, stimolando la ricerca dei nuovi farmaci, costituisce soluzione idonea a perseguire il medesimo fine”. In effetti, la sentenza della Corte precede solo di poco il recepimento di quattro convenzioni in materia, incluse quella sul brevetto europeo e sul brevetto comunitario, rese esecutive con la legge n. 260/1978, con le quali veniva espressamente escluso dai requisiti di brevettabilità un trattamento differenziato tra invenzioni farmaceutiche e altre categorie di invenzioni⁵⁵.

In conclusione

Quello che le nuove tendenze in ambito farmaceutico in precedenza descritte sembrano dunque mostrare, è che forse è ora di constatare che è proprio la presupposizione dell’utilità dei brevetti farmaceutici come strumento esclusivo di sostegno all’innovazione l’assunto di teoria economica che risulta ormai meritevole di approfondita riconsiderazione, specie in riferimento ai nuovi sviluppi della medicina personalizzata e della farmaceutica *in-silico*.

In fondo, se attuate limpidamente, le politiche incentrate in Italia su soluzioni di *pay back*, per le quali i produttori si impegnano a restituire una parte dei proventi qualora a consuntivo la spesa per il portafoglio dei farmaci o del singolo farmaco risulti eccedente il budget specificato preventivamente, dovrebbero, in linea di principio, stare per l’appunto a testimoniare che il Regolatore ha iniziato ad accorgersi dell’emergere di simili problemi. Forse, anche misure finalizzate a una strategia di “finanza della crescita”, nelle forme sia del credito d’imposta (per spese in R&S effettuate per il tramite di università, centri di ricerca indipendenti, o *start up*), sia di agevolazioni fiscali, sui redditi derivanti da proprietà intellettuale (la c.d. “patent box”), come previsto nella legge di stabilità per il 2015, possono

⁵³ Cosa è insomma, per dirlo ancora con le parole di Floridaia, “il problema di costituzionalità posto dal divieto di brevettazione dei farmaci, e che si riproporrebbe di fronte ad un brevetto di farmaco speciale quanto ai requisiti di brevettabilità (...) di verificare – in relazione all’art. 3 Cost. – che risultino ragionevoli motivi per escludere che nel settore farmaceutico la protezione brevettuale possa conseguire gli stessi risultati socialmente utili che a torto o a ragione le vengono attribuiti in altri settori industriali assai delicati della vita collettiva”, altro è quello di “verificare se il legislatore abbia promosso o debba promuovere la ricerca farmaceutica con mezzi diversi”. G. Floridaia, *op. cit.*, pp. 30-34.

⁵⁴ C. Chiola, *La brevettabilità dei medicinali: dagli speciali alle multinazionali*, Giur. cost., 1/1978, p. 687 e *passim* per un commento particolarmente critico e puntuale della sentenza. Sottolinea Chiola come il fine di tutela della salute potesse essere raggiunto “sia “staticamente”, attraverso il divieto di brevettazione dei farmaci, che “dinamicamente” attraverso la brevettazione, e che la Corte ha finito per affermare che il legislatore, di fronte alle due opposte soluzioni è vincolato a scegliere quella che sia più aderente anche ad altri principi costituzionali (p. 684).

⁵⁵ G. Floridaia, *L’invenzione farmaceutica nel sistema italiano dei brevetti*, cit., p. 12. Argomentano invece a favore della necessità di procedere alla definizione di “regole speciali” per specifici settori (man mano che ci si allontana dalla meccanica) stabilite dal legislatore e non lasciate a interpretazioni analogiche dedotte dalla normativa generale, Vanzetti e Di Cataldo, cit.. Rivendica la peculiarità della materia trattata (farmaci) rispetto ad altri ambiti di applicazione della disciplina dei brevetti, quali ad esempio la meccanica, anche Filippo E. Leone, *La tutela della ricerca in campo biomedico: quadro istituzionale e vincoli normativi*, in A. Cicchetti, F.E. Leone, D. Mascia (a cura di), *Ricerca scientifica e trasferimento tecnologico*, Franco Angeli, Milano, 2007 (p. 89).

fungere da indicatori di un'incipiente disponibilità a prendere in esame modalità innovative, separate dal prezzo del farmaco, per remunerare l'attività di ricerca.

Analogamente, sono stati da tempo individuati, a livello internazionale, contesti tecnologici nei quali risultano essere comunque inadeguati gli incentivi attuabili con il sistema brevettuale ordinario. Un esempio vistoso e ormai consolidato è costituito dall'*Orphan Drug Act* approvato dal Congresso americano sin dal 1982, e che ha registrato un notevole successo⁵⁶, tramite il quale non solo si sono posti in essere speciali finanziamenti per lo sviluppo dei farmaci orfani, e si è consentita la brevettabilità dei medesimi per 7 anni, ma si è anche autorizzata la possibilità di applicare un credito di imposta del 50% sulle spese di sperimentazione clinica dei farmaci in grado di concorrere alla cura delle malattie rare.

Un approccio "pluralistico", questo, in parte adottato anche a livello europeo, nel contesto delle *Paediatric-Use Marketing Authorisations* (PUMAs) che consentono l'immissione in commercio di farmaci con specifico dosaggio e indicazioni di uso pediatrico, puntando a incentivare tale innovazione con un *mix* di sostegno alla sperimentazione clinica, attuato per il tramite dei finanziamenti promossi dalla Innovation Medicines Initiative⁵⁷, e di un'estensione *ad hoc* dei diritti brevettuali.

L'industria farmaceutica europea farà bene a mostrarsi consapevole dell'opportunità di concorrere a promuovere un nuovo contesto regolativo, maggiormente aperto all'apporto che potrà derivare all'innovazione dall'operare di forme di incentivazione aperte all'iniziativa di molteplici centri di ricerca indipendenti, non più condizionati da costi proibitivi di sperimentazione, e tale da favorire una più intensa competitività della produzione e delle forme distributive.

⁵⁶ D.J. Hemel and L. Larrimore Ouellette, *Beyond the Patents-Prizes Debate*, Texas Law Review, 92, 2013, pp. 378-380.

⁵⁷ La IMI è una *public-private partnership* realizzata dall'industria farmaceutica europea in collaborazione con la Commissione Europea.

Agenda:

- 1) *Evitare che le riforme nascano già “vecchie”*
- 2) *Alzare lo sguardo alle evoluzioni future della ricerca e della sperimentazione in farmaceutica*
- 3) *La tecnologia in-silico, di cui si sa ancora molto poco in Italia, potrebbe sovvertire in maniera sostanziale logiche ed equilibri del settore, dal manufacturing, alla distribuzione, alla innovazione, alle modalità di remunerazione della ricerca*
- 4) *Al di là dell’impatto sul dibattito riformista, l’in-silico è a tutti gli effetti un importante flusso innovativo che sta arrivando e che coinvolgerà non solo la farmaceutica ma anche il collegato settore dei medical devices*
- 5) *Diffondere informazione sull’in-silico, e sensibilizzare gli attori del settore ai cambiamenti del prossimo futuro, potrebbe stimolare da subito dinamiche di modernizzazione*
- 6) *Di fronte alla prospettiva in-silico, alcune riforme su cui l’Italia è incagliata da decenni arrivano ad apparire nella loro ovvietà (come la modernizzazione della filiera distributiva, che appare profondamente antiquata)*
- 7) *La tecnologia in-silico permetterà di dar concretezza a meccanismi di double pricing che separino il prezzo di manufacturing del farmaco dal prezzo dell’innovazione che ne è alla base*
- 8) *L’innovazione potrà esser adeguatamente remunerata con il concorso di tutti i Paesi, mentre al manufacturing si potrà chiedere di operare costantemente in condizioni di trasparenza e concorrenza, senza rendite di posizione*
- 9) *Il dual pricing può costituire l’opportunità per rilanciare la ricerca pubblica di base tramite un network dei sistemi sanitari dei Partner europei*

CONCLUSIONI E AGENDA: SELETTIVITÀ E TRASPARENZA NELLA GOVERNANCE

Fondazione Astrid

L'industria farmaceutica è indubbiamente tra i settori trainanti dell'economia italiana e costituisce una delle interconnessioni più avanzate tra la struttura produttiva italiana e il resto del mondo. Nella ricerca (Bonaretti-Firpo) ne abbiamo dimostrato l'importanza strategica; ma anche, dati alla mano, la necessità di riforme per salvaguardarne il patrimonio oggi esistente e rinnovarlo per il futuro.

Ci sono due strumenti di politica industriale, varati con la Legge di Stabilità per il 2015 e che vanno messi a frutto: il credito di imposta per gli investimenti in R&S e il cosiddetto *Patent Box* che assoggetta a trattamento fiscale agevolato i redditi derivanti da opere dell'ingegno. Per poter diventare davvero incisivi, questi due strumenti dovrebbero estendersi su periodi lunghi e, auspicabilmente, assumere validità strutturale.

In mancanza di risorse e con la Commissione europea che già ricorda all'Italia la troppo aggrovigliata mole di *tax expenditure*, rendere strutturali questi due strumenti può avvenire solo se si riescono a creare almeno due condizioni favorevoli: da un lato una adeguata selezione all'accesso (sono da evitare sindromi burocratiche e contabili nel riconoscimento delle agevolazioni), e dall'altro riforme settoriali che, rimuovendo ostacoli al rinnovamento e alla crescita, favoriscano il pieno esplicarsi degli effetti delle agevolazioni.

Tra le riforme settoriali, abbiamo motivato l'utilità delle seguenti: cancellazione della pletera dei proutari territoriali e delle relative Commissioni, limitazione delle invadenze dei Comitati etici locali, stabilità e trasparenza delle regole di *governance* della spesa. Il tax credit che già da alcuni anni è operativo in Francia può fornire un buon esempio di strutturazione, selettività e impegno di risorse.

* * *

La ricerca clinica ha in Italia una storia importantissima alle spalle che la pone oggi ai vertici nel panorama internazionale, con vari picchi di eccellenza, sviluppati appoggiandosi alla rete ospedaliera del Ssn e alla numerosa casistica reperibile in virtù della copertura pubblica universale. Si è giunti, tuttavia, a un punto di svolta: o questo patrimonio viene rivitalizzato e messo in grado di fruttare nel nuovo contesto industriale globalizzato, oppure si rischia di perderlo.

La mappatura delle eccellenze attuali (per ambito e per organizzazione/struttura di riferimento) costituisce un sicuro punto di partenza per evitare finanziamenti "a pioggia". La ricerca clinica oncologica è quella che oggi mostra più vitalità e può prestare eccellenze su cui focalizzare progetti di rilancio per il futuro e a cui indirizzare gli strumenti di incentivazione e sostegno predisposti dal Ministero dello sviluppo economico. Ma anche il campo delle infezioni microbiche e di quelle contigue di origine parassitaria è promettente, alla luce della posizione geografica dell'Italia e della stagione epocale di grandi movimenti dei popoli e delle

genti che si è ormai aperta. L'Italia potrebbe proporsi come *partner* dei Paesi nordafricani e subsahariani e la ricerca farmacologica inserirsi nel contesto di una cooperazione internazionale di alto profilo. In questi due ambiti la R&S già avviene all'interno di progetti multicentrici che si avvantaggiano di finanziamenti provenienti da più Paesi compresi gli Stati Uniti. Disegnare progetti industriali a lungo termine su queste ampie aree aiuterebbe ad acquisire risorse finanziarie da altre fonti, a vantaggio anche della rete ospedaliera dove le cliniche si svolgono. L'invito è a compiere una scelta in termini di aree di ricerca di importanza strategica.

* * *

Rilancio dell'R&S localizzata in Italia e governo della spesa farmaceutica corrente sono due fronti strettamente correlati, sia perché entrambi fanno appello a risorse del bilancio pubblico, sia perché la tempestiva immissione in commercio e a rimborso di farmaci innovativi è un fattore che concorre a creare condizioni ideali per l'analisi e la sperimentazione clinica.

Per quanto il sistema di prezzo e di rimborso non sia l'elemento cruciale nelle decisioni di localizzazione degli investimenti in R&S, l'instabilità, l'imprevedibilità e la scarsa trasparenza dei processi negoziali sono fattori che possono creare una propensione a disinvestire da parte delle imprese. Inoltre, nella misura in cui la disponibilità di un farmaco innovativo negli ospedali diviene stimolo e strumento di ricerca clinica (perfezionamento, verifica effetti collaterali, scoperta di altre indicazioni terapeutiche, etc.), la buona *governance* della spesa corrente e la sostenibilità della spesa farmaceutica appaiono strettamente interrelate con l'incentivazione della R&S.

* * *

È per questa ragione che occorre affrontare il problema della *governance* della spesa dei farmaci innovativi.

A oggi, l'assetto normativo e regolatorio italiano è impreparato a governare l'arrivo di farmaci ad alto potere terapeutico (medicinali di nuova generazione, di sintesi biologica) ma anche ad altissimo costo. È una sfida che coinvolge tutti i Paesi con economia e *welfare* sviluppati, ma l'Italia continua a far segnare qualche ritardo.

Giudicare il contenuto innovativo di un farmaco è operazione complessa, e altrettanto complesso è farne scaturire le condizioni ideali di prezzo e rimborso in contesti nazionali caratterizzati da una diversa disponibilità a pagare e da vincoli stringenti di finanza pubblica. La tendenza comune nei principali Paesi UE è di introdurre logiche di *value-based* o *adaptive reimbursement* in grado di correlare il rimborso all'efficacia dimostrata dal prodotto. Tale approccio - che corrisponde anche a un impegnativo cambio di mentalità nel disegno regolatorio - è quello migliore per inglobare gradualmente nelle valutazioni anche le ricadute endogene, per esempio su altri capitoli del *welfare system* o sulla capacità del trattamento farmacologico innovativo di sostituire altri percorsi terapeutici o di favorire l'assistenza sul territorio invece che l'ospedalizzazione (la ratio dei costi evitati).

L'Italia si sta muovendo in questa direzione, ma il percorso è lungo e difficile e, di pari passo con l'ampliarsi dello spettro della valutazione, servono sforzi per dare massima trasparenza al

processo valutativo. Tutti i passaggi della valutazione e la relativa documentazione dovrebbero essere accessibili al pubblico, verificabili e comparabili.

* * *

Ma è un percorso che deve fare ancora tanta strada e, nel frattempo, si deve convivere con gli strumenti oggi in uso: i tetti di spesa e il *pay-back*. Sono sicuramente perfezionabili, ma si deve anche sottolineare che sul loro funzionamento e su certe loro *defaillance* influiscono negativamente aspetti da troppo tempo incompiuti delle riforme della filiera del farmaco sia in fascia “A” che in fascia “C”.

Per quanto riguarda i farmaci distribuiti sul territorio, la rimozione della pianta organica delle farmacie e la liberalizzazione dei margini di ricavo a partire da un prezzo massimo al consumo consentirebbero, attraverso il dispiegamento dell’interazione concorrenziale, la riduzione dei costi di distribuzione e la canalizzazione al consumo dei farmaci più economici per DDD e per tipologia di *packaging*.

Una distribuzione territoriale efficiente e concorrenziale è condizione necessaria per far ben funzionare sia il *reference pricing* di fascia “A” sia le liste di trasparenza di fascia “C-Op”. Così come disegnato in Italia, il RP non ha controeffetti sull’attività di R&S e sulla salute (non induce sostituzioni inappropriate) e, se ben utilizzato e coadiuvato, è un ottimo strumento per sostenere la diffusione dei prodotti equivalenti più economici e il controllo della spesa nel comparto degli *off-patent*.

Per quanto riguarda i farmaci ospedalieri e, in particolare, i biotecnologici ad alto costo, ampi margini di miglioramento ci sono nel disegno e nell’organizzazione delle procedure di acquisto, che andrebbero standardizzate e concentrate in capo a un unico soggetto acquirente, mentre adesso è alta la frammentazione tra Regioni e addirittura all’interno delle stesse Regioni. In questa direzione si sta muovendo (anche se senza un espresso riferimento ai farmaci) il disegno di Legge di Stabilità in discussione in Parlamento nei giorni in cui questo Rapporto viene completato.

Da ultimo, sempre in tema di abbattimento dei *burden* amministrativi, la soppressione della pletera dei proutuari territoriali, delle Commissioni che li gestiscono, e dei Comitati etici locali (le tematiche etiche non possono ridursi ad affermazioni provinciali o regionali), aiuterebbe non solo a tagliare inutili fonti di spesa, ma anche a creare condizioni di linearità e trasparenza per chi produce farmaci commercializzati in Italia e per chi fa ricerca clinica in Italia. Ogni euro risparmiato efficientando la distribuzione e la gestione delle gare, favorendo la piena diffusione degli equivalenti più economici tra i farmaci *off-patent*, e abbattendo i costi amministrativi e di interposizione burocratica, è un euro che può essere destinato a fare politica industriale settoriale e a perseguire le aree di ricerca più strategiche per l’Italia.

* * *

Cruciale è l’importanza della base informativa e contabile di Asl e Ao: è un’altra priorità negli investimenti da compiere nei prossimi anni. Per inciso, le sentenze Tar che hanno recentemente bocciato il *pay-back* di fascia “A” e di fascia “H” muovono proprio dalla insufficienza dei sistemi informativi e contabili di Asl, Ao e Regioni.



Occorre, infine, tenere conto delle profonde trasformazioni che tutto il settore del farmaco potrebbe avere in un prossimo futuro grazie al cosiddetto approccio “in-silico” che sta prendendo piede anche col sostegno della Commissione europea. Una serie di riforme, suggerite nell’ultimo capitolo della ricerca (Durst-Morley Fletcher) si pongono nel solco dell’“in-silico”, e ci consentirebbero di profittarne al meglio quando diventerà realtà diffusa nel mondo.

Novembre 2015

DIECI PUNTI PER L'AGENDA

Fondazione Astrid

- 1) Leva cardine di *policy* industriale: rendere strutturali il credito di imposta e il *Patent Box* connessi a spese di investimento in R&S sul territorio italiano. L'esempio francese, già operativo da anni, può essere di guida. In Francia gli incentivi sono estesi anche a investimenti effettuati fuori dalla Francia purché a controllo francese e con ritorni per le case madri francesi e i centri di ricerca localizzati in Francia
- 2) Per rendere fattibile la strutturalizzazione sono necessari due fattori: da un lato adeguate risorse dedicabili stabilmente e, dall'altro, capacità di selezionare gli investimenti e i progetti di R&S. Vanno evitate risorse "a pioggia", e al tempo stesso evitato anche un approccio burocratico nella gestione e nell'assegnazione delle agevolazioni
- 3) Sul fronte della selettività, un buon punto di partenza è quello di far leva sugli *strong point* della clinica italiana così come emergenti dalle mappature più recenti dei centri di ricerca. In particolare, le aree dell'oncologia e delle malattie infettive appaiono ad oggi quelle più vitali e già presidiate da studi multicentrici di livello. La rete ospedaliera italiana, risultato di uno dei migliori sistemi sanitari al mondo, va "messa a frutto". Può diventare la base per una duratura e proficua collaborazione pubblico-privato
- 4) Sul fronte delle risorse, alla *tax expenditure* del credito di imposta e del *Patent Box* deve corrispondere, in un quadro di sostenibilità sistemica di lunga durata, l'eliminazione di rendite e sprechi lungo tutta la filiera del farmaco. I cambiamenti più importanti, sui quali si lavora già da tempo, sono:
- 5) Riforma delle farmacie con: rimozione della pianta organica e libertà di praticare sconti sui margini di ricavo della distribuzione a partire da prezzi massimi al consumo per i farmaci "A" e "C-Op"; possibilità di *incorporation* e di catene di esercizi senza limiti; sviluppo della farmacia dei servizi per le prestazioni territorializzabili e per la prevenzione socio-sanitaria. Anche qui la Francia può offrire qualche buon esempio

- 6) Abbattimento dei *burden* amministrativi con: cancellazione dei prontuari regionali e locali e delle relative Commissioni; eliminazione dei Comitati etici regionali e locali; sviluppo in tutte le Ao e le Asl di un sistema informatico e contabile unitario, per il monitoraggio tempestivo e il confronto degli andamenti di consumo e spesa di tutti i medicinali
- 7) Efficientamento del *procurement* ospedaliero con avvio di centrale unificata di acquisto che raccoglie e processa le richieste di Ao/Asl. La centrale unica di acquisto è compatibile con varie modalità di conduzione delle aste e non implica necessariamente il lotto unico. In questa direzione si muove già, forse troppo lentamente, il Ddl di Stabilità per il 2016. Una centrale unica di acquisto svolge anche un ruolo di verifica di eventuali anomalie nell'approvvigionamento
- 8) Campagne informative di massa per illustrare la sicurezza e la pari efficacia delle copie economiche degli *off-patent* (chiunque ne sia il produttore, anche "di marca") e favorire, assieme alla riforma della distribuzione al dettaglio, l'allineamento dei loro prezzi ai costi marginali di *manufacturing*. Attualmente l'Italia costituisce un caso anomalo nel panorama internazionale. La diffusione delle copie economiche è necessaria per far ben funzionare il *reference-pricing* di fascia "A" e le liste di trasparenza di fascia "C-Op"
- 9) Riforma della *governance* dell'Aifa verso la massima trasparenza al pubblico delle comparazioni tra medicinali e delle scelte di ammissione a rimborso e di *pricing*. La totale trasparenza è essenziale per muovere, gradualmente, verso modelli, più efficienti ma anche più complessi, di *value-based pricing* che, allo stato attuale delle conoscenze, rappresentano la necessaria futura evoluzione del *pricing*. I documenti sulla cui base l'Aifa perviene alle sue decisioni dovrebbero avere diffusione pubblica e permettere una inequivocabile ricostruzione della *ratio* seguita
- 10) Rimodulazione dei tetti per la programmazione di spesa farmaceutica verso valori più realistici e rappresentativi dei sottostanti fabbisogni. L'efficientamento in fascia "A" (riforma della distribuzione con economie di scala e di scopo, diffusione delle copie economiche degli *off-patent*) permetterebbe di spostare stabilmente punti di tetto verso la fascia "H" dove nei prossimi anni si concentreranno gli arrivi di prodotti innovativi ad alto potere curativo e ad alto costo

Gli Autori

Paolo Bonaretti

Direttore generale di Aster – Regione Emilia Romagna

Giuseppe Cananzi

Dirigente di seconda fascia del Ministero dell'Economia e delle Finanze

Giancarlo Colombo

Dirigente di Ricerca, Istituto di Neuroscienze del Cnr

Mauro A. M. Carai

Amministratore di Cagliari Pharmacological Research

Ludovica Durst

Dottore di Ricerca in Teoria dello stato e istituzioni politiche comparate presso l'Università di Roma "La Sapienza"; collabora con Lynkeus

Stefano Firpo

Direttore generale per la politica industriale, la competitività e le Pmi del Ministero per lo sviluppo economico

Simone Ghislandi

Professore di economia sanitaria presso il Dipartimento di analisi delle politiche e management pubblico, Università Bocconi, Milano

Claudio Jommi

Professore di economia sanitaria presso il Dipartimento di scienze del farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Torino. Responsabile scientifico presso l'Osservatorio dei farmaci del Cergas – Centro di ricerche sulla gestione dell'assistenza sanitaria e sociale, Università Bocconi, Milano. Presidente dell'Aies, Associazione Italiana di Economia Sanitaria

Edwin Morley Fletcher

Già docente di Scienze dell'Amministrazione nell'Università di Roma "La Sapienza"; Presidente di Lynkeus

Nicola C. Salerno

Economista esperto di finanza pubblica e regolazione dei mercati. Ha lavorato in Mediobanca, Isae, Dipartimento del Tesoro, Gestore dei Mercati Energetici, Eiopa (Francoforte sul Meno), Osservatorio Reforming (www.reforming.it). Successivamente all'avvio del gruppo di lavoro che ha redatto la ricerca Astrid, è divenuto senior economist presso l'UPB – Ufficio Parlamentare di Bilancio. Socio della Fondazione Astrid dal 2003