

Working Paper n. 2 | 2012

CeRM

# **I FARMACI ONCOLOGICI IN ITALIA: INNOVAZIONE E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA**

FABIO PAMMOLLI  
MASSIMO RICCABONI  
NICOLA C. SALERNO

SOMMARIO

PREMESSA

LA SPESA PER FARMACI INNOVATIVI AD ALTO COSTO

LE DETERMINANTI DELL'EVOLUZIONE DELLA SPESA FARMACEUTICA:  
INNOVAZIONE, SCADENZE BREVETTUALI E DINAMICHE DI MERCATO

LA REGOLAZIONE DELLA SPESA PER FARMACI INNOVATIVI

I FARMACI ONCOLOGICI NEL CONTESTO DI GOVERNANCE  
DELLA SPESA FARMACEUTICA ITALIANA

Spesa territoriale e spesa ospedaliera

Il quadro normativo nazionale a presidio della spesa "H"

Le leve di governo di regioni, Asl, Ao

I prontoari territoriali

Il (o meglio i) file "F"

La registrazione dei cicli terapeutici presso l'Aifa

Il risk-sharing

RIEPILOGO E PROPOSTE PER LA POLICY

Gli interventi strutturali sistemici

Soluzioni adottabili nel breve termine

NOTE BIBLIOGRAFICHE

SCHEDA: LA REGOLAZIONE DELLA SPESA PER FARMACI INNOVATIVI IN ITALIA

## SOMMARIO

Nel corso degli ultimi decenni, si è registrata una riduzione dei tassi di mortalità senza precedenti che si è tradotta in un aumento dell'aspettativa di vita di circa trent'anni nei paesi sviluppati. I progressi in ambito oncologico e la disponibilità di nuovi farmaci più potenti e selettivi hanno contribuito significativamente a tale progresso con un incremento dell'aspettativa di vita maschile dei pazienti oncologici di 1,2 anni in Italia tra il 1992 e il 2011. A fronte di tali risultati, l'innovazione farmaceutica pone nuove sfide per la futura sostenibilità della spesa pubblica in ambito sanitario nei paesi avanzati, dove occorre favorire una ricomposizione tra spesa improduttiva e produttiva attraverso modelli di *value-based pricing* dei farmaci.

In Italia, la spesa farmaceutica ospedaliera dovrebbe rispettare il tetto programmatico del 2,4% del finanziamento al sistema sanitario cui concorre ordinariamente lo Stato. Anno per anno, invece, si registrano sforamenti che comportano il superamento del 5% del finanziamento a programma, con importi prossimi ai 3 miliardi di Euro che poi devono essere ripianati.

Di fronte ai *trend* di crescita del fabbisogno di farmaci "H", il disallineamento tra programmi e consuntivo va chiuso il prima possibile, se non si vuole correre il rischio di perdere di fatto la capacità di controllare la spesa, sia nel livello che soprattutto nella composizione per tipologia di prodotti e per caratteristiche dei cittadini fruitori. Mediamente, circa 1/3 della spesa per farmaci "H" sorge dai prodotti oncologici, innovativi, ad alta valenza terapeutica e, di conseguenza, ad alto costo.

Sinora il ripiano è stato posto a carico delle Regioni, lasciate libere di reperire le risorse necessarie in altri capitoli del loro bilancio, oppure di intervenire sul *copayment*, oppure di mettere in atto misure di miglioramento della capacità di controllo della spesa in senso lato. Una eccessiva indeterminatezza negli obblighi di *policy* che, soprattutto in periodi di difficoltà delle finanze pubbliche e di incertezza politica, ha reso insufficiente la responsabilizzazione delle "sole" Regioni, e ha indotto a chiamare a partecipare al ripiano anche le imprese farmaceutiche, per un importo che non potrà superare il 35% dello sfornamento, e secondo regole da mettere a punto entro la metà del 2012. Se le regole non saranno pronte, le risorse per il ripiano saranno ricercate nel comparto dei farmaci territoriali, dove già i ripiani delle sovrappese (il tetto è attualmente al 13,3% del programma di finanziamento della sanità) sono a carico integrale delle imprese attraverso il *pay-back*.

Gli sforamenti reali in fascia "H" sono plausibilmente più ampi di quelli su cui si commisura il ripiano. Questi ultimi hanno natura contabile, e non possono tener conto delle leve di contenimento della spesa che Regioni, Asl e Ao hanno nel tempo cominciato a manovrare. Di natura prevalentemente amministrativa e non regolatoria, gli strumenti ad oggi utilizzati per il controllo funzionano come "barriere" che bloccano o scaglionano l'utilizzabilità dei farmaci all'interno dei Drg ospedalieri. Con ciò essi escludono la potenziale fonte di spesa, ignorando tuttavia il fabbisogno del cittadino che si sarebbe potuto giovare di trattamenti di miglior qualità.

Il ripiano "H" si svolge a livello aggregato Paese e sui dati contabili, sulla spesa davvero transitata sul conto di tesoreria. Se si tenesse conto del potenziale di spesa (e di fabbisogno) bloccato all'origine dai sottolivelli di governo/amministrazione, con ogni probabilità avremmo un valore superiore ai 3 miliardi di Euro all'anno.

Gli strumenti utilizzati per tamponare la spesa sono innanzi tutto i prontuari territoriali, in alcuni casi presenti solo a livello regionale (e condivisi da Asl e Ao), in altri addirittura in sequenza nei livelli regionale, di area vasta, Asl e ospedaliero. Si tratta di elenchi che, nel passaggio dai livelli superiori a quelli inferiori, restringono il numero e la varietà dei farmaci impiegabili nei Drg.

La proliferazione dei prontuari è stata oggetto di numerose analisi negli ultimi anni, come una forma distorta e negativa di federalismo. Alla sua base, si sono individuati sia le pulsioni alla gigantiasi della Pubblica Amministrazione (ogni prontoario ha una Commissione preposta al suoi aggiornamento), sia, per l'appunto, l'azione di contenimento della spesa per via burocratica.

Ai prontuari si aggiunge il *file* "F", il supporto informatico, gestito da Commissioni/Direzioni regionali, sul quale deve essere registrato l'utilizzo di farmaci ad alto costo. Il perimetro dei farmaci da includere nel *file* cambia da Regione a Regione. Non sono bene esplicitati i rapporti tra il *file* e i prontuari, ma soprattutto sono i criteri di valorizzazione del costo del farmaco a far sollevare dubbi sia sull'efficacia del controllo della spesa, sia sul rispetto dei diritti di cittadinanza nazionale ai livelli essenziali di assistenza.

In alcune realtà il costo del farmaco è valorizzato *extra* tariffa Drg, come componente più cospicua del costo della prestazione. Solo in alcune Regioni, quando questo avviene, la corrispondente tariffa Drg è abbattuta di percentuali comprese tra il 50 e il 90%. In molte Regioni, la regola di tariffazione cambia a seconda che la prestazione sia erogata in regime di ricovero ordinario, in *day-hospital*, oppure in ambulatorio; e anche a seconda che la via di somministrazione sia per via orale o per iniezione. Inoltre, spesso si riscontrano indicazioni diverse a seconda che il fruitore sia un residente della Regione o in mobilità da altra Regione. Nel primo caso, il costo del farmaco resta solitamente indifferenziato all'interno della tariffa Drg, mentre nel secondo è posto in evidenza per reclamarne il rimborso in maniera più chiara.

Un assetto, come s'intuisce, troppo frammentato e senza concrete motivazioni. Su tutto sembra prevalere la preoccupazione di esigere rapidamente e senza errori le compensazioni della mobilità, mentre in secondo piano resta l'obiettivo di un controllo complessivo della spesa, in tutte le Regioni e per aggregazione a livello Paese. Inoltre, considerato che il *file "F"* è utilizzato anche in funzione di programmazione della spesa e che molte Regioni gli attribuiscono un tetto complessivo di spesa a volte composto da tetti a sottocomparti, le diverse regole di tariffazione sono a rischio di tradursi in pressioni distorsive sulle scelte medico-terapeutiche.

Il funzionamento del *file "F"* si sovrappone a quello della registrazione dei farmaci oncologici ad alto costo sul sito dell'Aifa. La registrazione è obbligatoria affinché le terapie possano beneficiare del rimborso a carico del Ssn e per dare attuazione agli accordi di *risk-sharing* e *payment by result*. La procedura ha due finalità: da un lato permettere un costante controllo (per tutto lo svolgimento della terapia, e anche in corso d'anno) sulle quantità e sulla spesa; dall'altro alimentare una base dati che potrebbe essere impiegata in futuro per analisi comparative di efficacia, soprattutto con riferimento ai farmaci innovativi al lancio. Come per le relazioni tra prontuari territoriali e *file "F"*, anche in questo caso bisogna segnalare che manca un coordinamento esplicito tra il *file "F"* e strumenti/procedure di registrazione all'Aifa.

Il coordinamento *file "F"* – registro Aifa appare necessario, non solo per una ragione di coerenza interna della governance e di piena interfacciabilità di sistemi informativi e di database, ma soprattutto perché entrambi gli strumenti sono utilizzati per analisi di comparazione tra prodotti e tra percorsi terapeutici. Due strumenti diversi gestiti da due soggetti istituzionali diversi. Infatti anche le Regioni, come si evidenzia in alcune recenti delibere, stanno tentando di rafforzare le funzioni di health technology assessment, utilizzando i dati del *file "F"* per derivare linee guida per i medici ospedalieri.

Se le valutazioni comparative devono essere di supporto a schemi di *risk-sharing* e di *payment by result* è necessario un coordinamento molto più stretto tra livelli istituzionali e tra banche dati. Anzi, è necessario che la mole di dati provenienti dalla più ampia casistica nazionale sia messa a disposizione di un unico soggetto valutatore, contraddistinto dalle più elevate qualificazioni scientifiche e mediche, e in grado di derivare dai dati evidenze *super partes* e radicate nel consenso specialistico internazionale.

Nel complesso, tutta la *governance* della farmaceutica "H" necessita di una riorganizzazione in una prospettiva sistemica:

- Il prontuario di fascia "H" dovrebbe essere unico su tutto il territorio nazionale, comprendendo tutti i prodotti che possono essere utilmente impiegati all'interno dei Drg;
- Le terapie innovative con prodotti ad alto costo, e non solo quelle che si avvalgono di oncologici e di emato-oncologici, dovrebbero essere registrate presso l'Aifa, in modo tale da permettere di avere un quadro costante dell'evoluzione della spesa e, a consuntivo di ogni anno, un *dataset* completo per analisi retrospettive di adeguatezza della terapie e di efficacia del farmaco;
- Il *file "F"* potrebbe diventare lo strumento *standardizzato* con cui ogni ospedale dialoga con il sistema informativo dell'Aifa;
- Il rispetto delle compatibilità di bilancio dovrebbe essere risolto con scelte esplicite, valutabili dai cittadini, alcune comuni a tutte le Regioni (la cornice nazionale), altre adottabili dalle singole Regioni;
- Tra le prime, sicuramente una profonda riorganizzazione della distribuzione territoriale. Se si abolissero i margini proporzionali al prezzo, la pianta organica e i limiti alle catene di farmaci e all'*incorporation*, si libererebbero risorse per oltre 1 miliardo di Euro/anno in fascia "A" e circa 400 milioni/anno in fascia "C" con obbligo di prescrizione, i primi direttamente nel bilancio del Ssn, i secondi nei conti delle famiglie;
- Sempre tra le scelte di cornice nazionale, c'è lo snodo della revisione dell'universalismo assoluto, in un duplice senso: di ridisegno del perimetro delle prestazioni essenziali, espellendo quelle marginali e dando centralità alle funzioni cruciali per la salute e la sopravvivenza; e di adozione di schemi di compartecipazione del cittadino ai costi, a seconda delle condizioni economiche e sanitarie sue e della sua famiglia;
- Tra le scelte nazionali anche la diffusione degli equivalenti economici tra gli *off-patent* e decisioni centralizzate sull'esclusione dalle terapie di farmaci ad alto costo di cui non ci sia sufficiente evidenza dei ritorni terapeutici (come già avviene, per esempio, in Inghilterra);
- Tra le scelte da compiersi a livello regionale: l'aumento dei livelli di compartecipazione al di là dello schema base nazionale; politiche di deospedalizzazione e raccordo socio-sanitario per ottimizzare le risorse e trovare spazio per l'utilizzo dei farmaci innovativi nei Drg; l'aumento automatico della leva fiscale regionale per il ripiano integrale, anno per anno, dei disavanzi del Ssr, come fattore di piena responsabilizzazione di politici e amministratori.

Si tratta, come è evidente, di linee di rinnovamento profondo che necessitano di una stagione di riforme, non lunga ma neppure completabile in poco tempo.

In attesa che il nuovo assetto maturi, per favorire l'accesso dei farmaci oncologici ad alto potere terapeutico nei Drg, si potrebbero adottare due soluzioni.

Da un lato, la possibilità di accantonare in uno specifico fondo una quota proporzionale all'effettivo recupero delle note di credito nel File F (es. campo 15 in Regione Lombardia). In tal modo, le Regioni che ottemperano agli obblighi di compilazione delle schede con maggiore regolarità potrebbero beneficiare direttamente di schemi premiali che consentano l'adozione di nuovi trattamenti terapeutici.

Tale meccanismo regolatorio permetterebbe infatti, a fronte di risultati insoddisfacenti, di favorire un più rapido arrivo di nuovi composti. Inoltre tale schema risulterebbe *incentive compatible*, garantendo alle ASL/AO e alle Regioni che compilano regolarmente le schede margini di spesa ulteriori per la rapida adozione di nuovi trattamenti. Inoltre, tale schema permetterebbe di sostenere la spesa associata all'arrivo di nuovi composti in parte tramite risparmi conseguenti all'effettiva implementazione dei Patient Access Schemes (PAS), fronte sul quale sono necessari rapidi progressi.

Un secondo meccanismo di alimentazione del fondo per i farmaci innovativi a elevato costo, da affiancarsi a quello descritto al punto precedente, dovrebbe garantire una prima attuazione di meccanismi di *value-based pricing*. Il fondo per i farmaci innovativi dovrebbe essere dedicato ai composti innovativi in aree in cui si ritiene persista un forte fabbisogno di nuovi e più efficaci trattamenti. I farmaci che sono ammessi al fondo sono sottoposti a schemi di PAS e di *risk-sharing*. Tali schemi permettono di definire un'adeguata base documentale della costo efficacia dei composti.

Questi risultati andranno in seguito comparati con analoghi indicatori di costo efficacia degli altri approcci terapeutici non inclusi nel fondo. Laddove il margine d'innovatività e costo-efficacia dei nuovi composti dovesse risultare superiore ad una certa soglia occorre favore la ricomposizione della spesa farmaceutica a favore dei farmaci innovativi. A tal proposito, è possibile definire tetti differenziati per le due tipologie di farmaci in funzione della loro costo-efficacia comparata. Più in generale, come illustrato con la nostra simulazione sui possibili risparmi derivanti da una maggiore concorrenza *off-patent* nel canale *non retail*, una ricomposizione della spesa tra farmaci maturi e nuovi farmaci presenta una serie di vantaggi in termini d'incentivi alla concorrenza dinamica e permette di ridurre notevolmente le proiezioni di spesa.

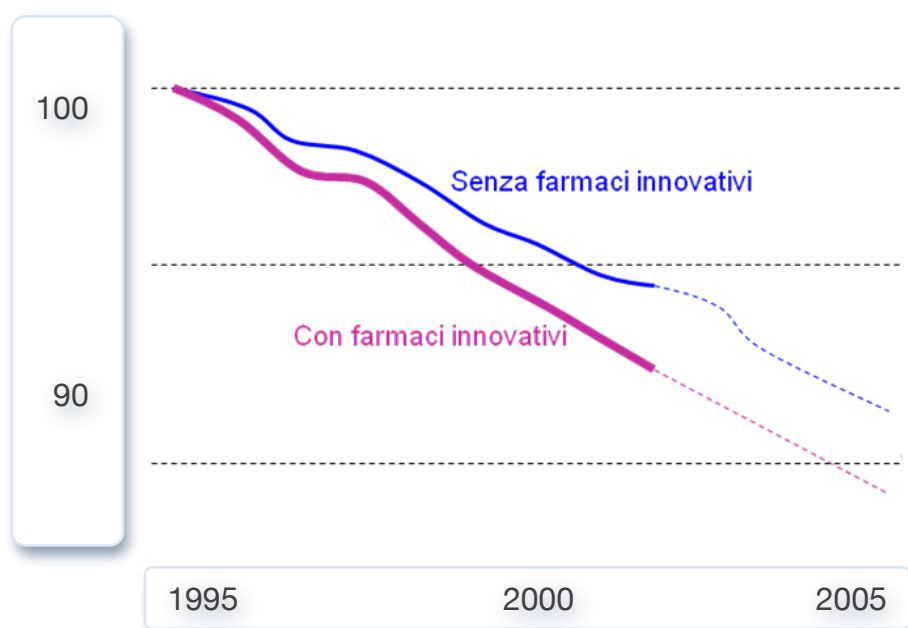
L'eventuale, ulteriore, espansione della spesa potrebbe in tal modo concentrarsi sui farmaci a valore elevato, attraverso un fondo dedicato e secondo schemi incentivanti come descritto al punto precedente, a cui potrebbero contribuire anche fondazioni, istituzioni di ricerca e cura e altri soggetti privati e del terzo settore.

## PREMESSA

Nell'arco del ventesimo secolo si è assistito a una riduzione dei tassi di mortalità senza precedenti nella storia dell'umanità che si è tradotta in un aumento dell'aspettativa di vita alla nascita di circa trent'anni nei paesi sviluppati (Cutler, 2005). Nordhaus (2002) stima che il valore economico dovuto all'aumento della longevità è comparabile a quello di tutti i beni e servizi non sanitari prodotti su scala mondiale. Se si considera anche l'innalzamento della qualità di vita, negli Stati Uniti il valore associato al miglioramento della salute equivale a circa la metà del reddito complessivamente prodotto tra il 1970 e il 2000 (Murphy e Topel, 2005). Gli studi condotti per analizzare i fattori alla base di tali progressi su base individuale, regionale e nazionale, hanno rilevato una relazione positiva tra reddito e sopravvivenza, spesso rappresentata attraverso la curva di Preston. Solo di recente tuttavia, analisi più approfondite hanno evidenziato come tale relazione dipenda da alcuni fattori correlati alla ricchezza quali educazione, accesso all'informazione, nonché l'abilità e la volontà individuale e collettiva di ricorrere alle migliori cure laddove disponibili e di ricercare e sperimentare nuovi trattamenti e nuove soluzioni istituzionali in tutti quei casi in cui non si disponga di cure adeguate. Conoscenza, scienza e tecnologia rappresentano pertanto gli elementi qualificanti il progresso nel combattere le principali cause di morte (Cutler, 2005). La diffusione di nuove conoscenze mediche, l'accesso a nuovi farmaci e l'efficace impiego di nuove tecnologie sanitarie dipende pertanto dalla qualità delle istituzioni sanitarie nonché dalle conoscenze e dai comportamenti individuali di pazienti e medici. La disponibilità di nuovi farmaci più potenti e selettivi occupa una posizione di primaria importanza tra i fattori che meglio spiegano l'aumento della longevità e il miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Lo sviluppo dei farmaci sulfamidici e della penicillina nella prima metà del secolo, i farmaci antipertensivi, diuretici, beta-bloccanti, e ACE inibitori negli anni Cinquanta, le terapie antiretrovirali e i nuovi farmaci oncologici e emato-oncologici a partire dagli anni Novanta hanno rappresentato solo alcune delle innovazioni farmaceutiche fondamentali all'origine della riduzione dei tassi di mortalità.

Nella cura dei tumori in particolare, recenti studi condotti in particolare da Frank Lichtenberg (Columbia University, New York) e Bengt Jönsson (Istituto Karolinska, Stoccolma) rivelano inoltre che, a parità di altre condizioni, una maggiore disponibilità di farmaci innovativi contribuisce a ridurre il tasso di mortalità dei pazienti oncologici (Figura 1).

**Figura 1. Riduzione del tasso di mortalità dei pazienti oncologici negli Stati Uniti, 1995-2009**



Fonte: proiezioni basate su Lichtemberg (2006), anno base 1995 = 100.

L'incremento del tasso di sopravvivenza dei pazienti oncologici dalla metà degli anni Novanta è documentato altresì da studi condotti in Europa, Stati Uniti e su scala globale (Coleman et al., 2008, Berrino et al., 2007). L'ISTAT stima che tra il 1992 e il 2011 la riduzione della mortalità per tumori maligni ha contribuito ad aumentare di 1,2 anni l'aspettativa di vita maschile e di 0,6 anni quella femminile (ISTAT, 2012). Tali progressi sono da ricondursi, almeno in parte, alla crescente disponibilità di farmaci oncologici più selettivi (Figura 2) e potenti a partire dalla metà degli anni Novanta (Tabella 1).

**Tabella 1. Variazione del tasso di sopravvivenza dei pazienti oncologici a cinque anni: 1990-94 (EUROCARE-3) e 1995-99 (EUROCARE-4)**

Tumori	Polmone			Ovaie			Colon-retto			Prostata		
	(A)	(B)	(A-B)	(A)	(B)	(A-B)	(A)	(B)	(A-B)	(A)	(B)	(A-B)
% Sopravvi- venza a 5 anni	IT	EU	Diff.	IT	EU	Diff.	IT	EU	Diff.	IT	EU	Diff.
1990-94	10.8	9.2	1.6	33.6	32	1.6	51.9	49.3	2.6	66.3	61.4	4.9
1995-99	12.8	10.2	2.6	34.9	34.2	0.7	57.4	53.5	3.9	79.6	73.9	5.7
Crescita 94-99	2.0	1.0	1.0	1.3	2.2	-0.9	5.5	4.2	1.3	13.3	12.5	0.8

Tumori	Hodgkin			Seno			Melanoma			Testicoli		
	(A)	(B)	(A-B)	(A)	(B)	(A-B)	(A)	(B)	(A-B)	(A)	(B)	(A-B)
% Sopravvi- venza	IT	EU	Diff.	IT	EU	Diff.	IT	EU	Diff.	IT	EU	Diff.
1990-94	77.4	75.6	1.8	79.7	75.4	4.3	79	82.6	-3.6	93.4	94.6	-1.2
1995-99	81.6	80.1	1.5	83.7	79.5	4.2	85.1	85.4	-0.3	96	95.5	0.5
Crescita 94-99	4.2	4.5	-0.3	4.0	4.1	-0.1	6.1	2.8	3.3	2.6	0.9	1.7

Europa: Sopravvivenza media a 5 anni pesata per classi di età calcolata sulla base dei registri disponibili in entrambi i periodi considerati.

Fonte: Nostre elaborazioni su Berrino et al. (2007)

Nel panorama internazionale il caso italiano si contraddistingue per tassi di sopravvivenza a cinque anni superiori a quelli medi europei con differenziali particolarmente ampi nel caso del tumore alla prostata (+5,7%), al seno (+4,2%) e al colon-retto (+3,9%), e tassi di crescita positivi nella seconda metà degli anni Novanta per tutte le principali forme tumorali, con una particolare accelerazione nella cura del tumore alla prostata(+13,3%), del melanoma (+6,1%), e dei tumori al colon-retto (+5,5%). Al fine di meglio comprendere le determinanti della riduzione dei tassi di mortalità dei pazienti oncologici e le ragioni del persistere di ampi differenziali tra i tassi di sopravvivenza tra paesi/regioni e tipologie tumorali, il CERM ha condotto uno studio econometrico i cui risultati sono di seguito richiamati. In particolare lo studio contribuisce al superamento di alcuni limiti delle indagini precedenti, imputabili alla scarsa disponibilità di dati sulla ricerca e sviluppo in ambito oncologico, sulla effettiva disponibilità di nuovi farmaci, e sui tassi di sopravvivenza dei pazienti oncologici.



**Tabella 2. Nuovi farmaci biotecnologici (anticorpi monoclonali) lanciati in ambito oncologico 1997-2008**

Farmaco	Data di lancio	Indicazioni terapeutiche	Studi clinici
Rituximab	1997	Non-Hodgkin linfoma, Leucemia (CLLL, HCL), e mieloma multiplo	Rituximab-FDA (1997)
Trastuzumab	1998	Tumore al seno	Romond et al. (2005), Trastuzumab-FDA (1998)
Gemtuzumab	2000	Leucemia (AML)	Gemtuzumab-FDA (2000)
Alemtuzumab	2001	Leucemia (CML)	Alemtuzumab-FDA (2001)
Imatinib	2001	Leucemia (CML), tumore allo stomaco	Druker et al. (2006) Imatinib-FDA (2001)
Ibritumomab	2002	Non-Hodgkin linfoma	49th ASH meeting Ibritumomab-FDA (2002)
Gefitinib	2002	Tumore al polmone (NSCL)	Gefitinib-FDA (2002)
Tositumomab	2003	Non-Hodgkin linfoma	Vose et al. (2007) Tositumomab-FDA (2003)
Bortezomib	2003	Mieloma multiplo	Richarson et al. (2005) Bortezomib-FDA (2003)
Bevacizumab	2004	Tumore a colon e retto	Kolata and Pollak (2008) Bevacizumab-FDA (2004)
Cetuximab	2004	Tumore a colon, retto, polmone (NSCL), testa, collo e pancreas	Jonker et al. (2007) Cetuximab-FDA (2004)
Erlotinib	2004	Tumore al polmone (NSCL) e mesotelioma maligno	Erlotinib-FDA (2004)
Sorafenib	2005	Carcinoma renale	Sorefenib-FDA (2005)
Panitumimab	2006	Tumore al colon e retto	Panitumimab-FDA (2006)
Sunitanib	2006	Tumore allo stomaco e carcinoma renale	ASCO meeting 2008 Sunitanib-FDA (2006)
Dasatinib	2006	Leucemia (CML, ALL)	Dasatinib-FDA (2006)
Ixabepilone	2007	Tumore al seno	Thomas et al. (2007) Ixabepilone-FDA (2007)
Lapatinib	2007	Tumore al seno	31 <sup>st</sup> Annual CTRC-AACR meeting Lapatinib-FDA (2007)
Nilotinib	2007	Leucemia (CML)	Nilotinib-FDA (2007)
Temsirolimus	2007	Carcinoma renale	42nd ASCO meeting Temsirolimus-FDA (2007)
Trabectedin	2007	Tumore alle ovaie	33rd ESMO congress

La banca dati appositamente costituita per lo studio raccoglie e integra dati su:

1. la sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia (Registri Tumori), in Europa (EUROCORE IV, Berrino 2007, Verdecchia 2007), negli Stati Uniti (SEER), e su scala globale (CONCORD, Coleman et al. 2008);
2. l'impiego di farmaci nella cura di specifiche forme tumorali (data di lancio, fatturato, prezzi, numero di unità standard prescritte in venticinque Paesi);
3. la qualità del sistema di ricerca in ambito oncologico determinata a partire da brevetti, studi clinici e pubblicazioni scientifiche realizzati da parte di istituzioni di ricerca europee e statunitensi su specifiche tipologie tumorali.

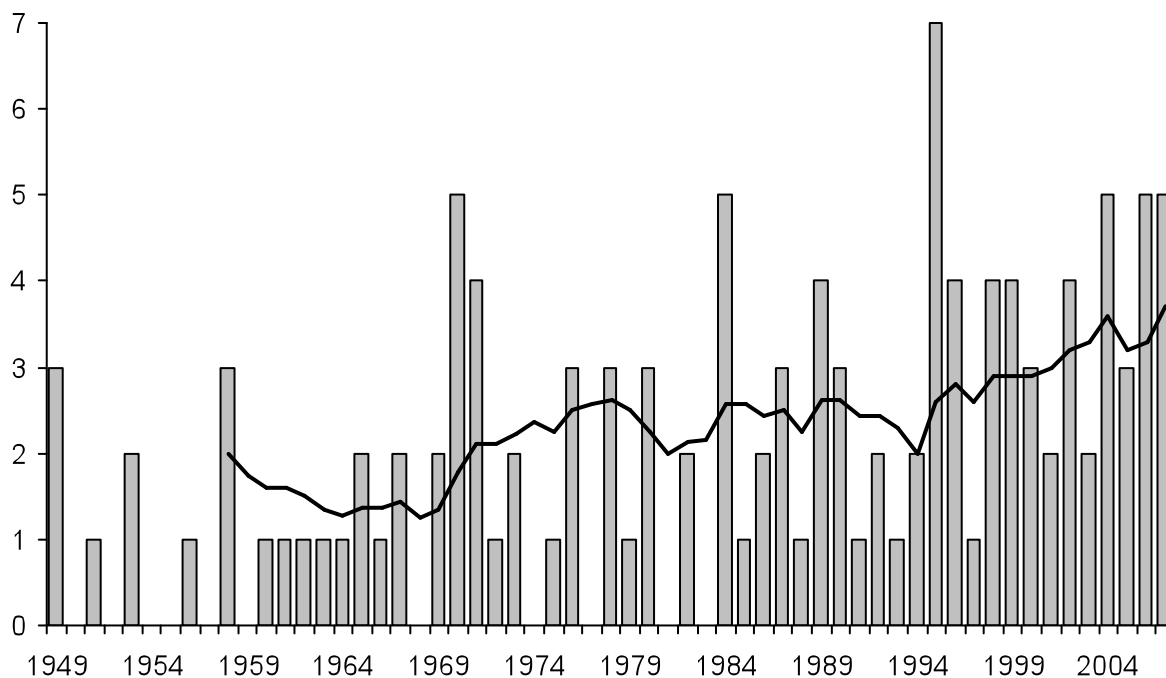
Le analisi condotte pongono in relazione la sopravvivenza dei pazienti affetti da diciassette differenti tipologie tumorali in quindici Paesi con la disponibilità di farmaci innovativi e il livello delle conoscenze medico-scientifiche nella cura delle forme tumorali analizzate.

In tutte le analisi empiriche effettuate, indipendentemente dalla tecnica econometrica impiegata, dall'arco temporale e/o dall'area geografica oggetto di analisi, i fattori che contribuiscono a innalzare la probabilità di sopravvivenza dei pazienti oncologici sono riconducibili a due categorie:

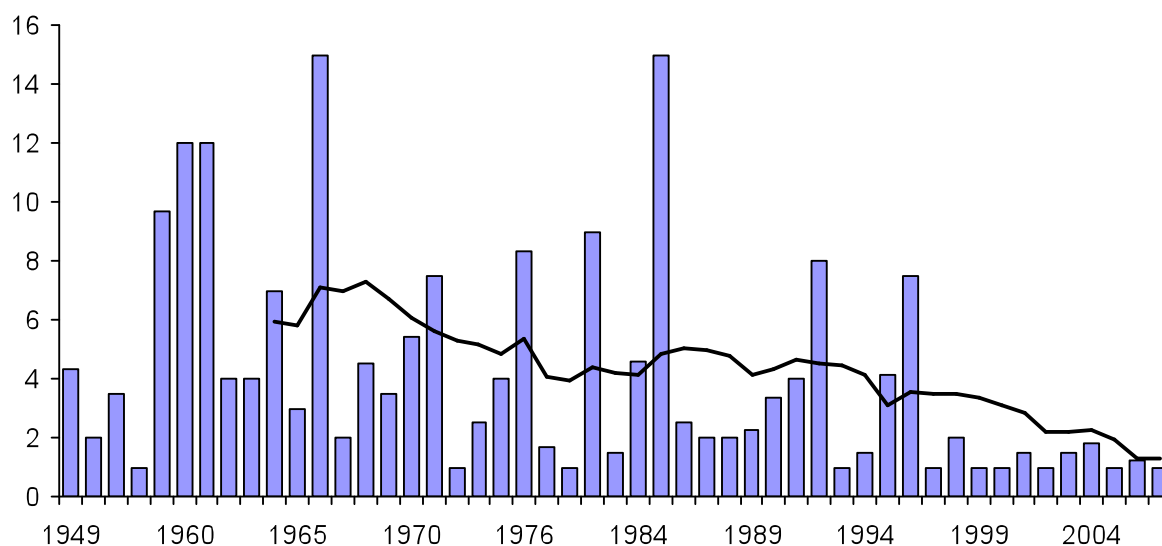
- a. il livello di conoscenze medico-scientifiche e la qualità del sistema di ricerca e cura in ambito oncologico;
- b. la disponibilità di nuove e più efficaci cure e, in particolare, di farmaci innovativi.

Questi fattori esercitano un'influenza positiva e statisticamente significativa sulla probabilità di sopravvivenza dei pazienti anche dopo aver controllato per altre possibili concause ed effetti specifici ai Paesi (es. reddito, istruzione), alle tipologie tumorali (es. complessità, eziologia, diffusione), ai pazienti (es. età, sesso, tempestività della diagnosi), e alle caratteristiche dei mercati farmaceutici rilevanti (es. contendibilità, grado di apertura e *turnover* di mercato).

**Figura 2. Numero dei farmaci disponibili e loro grado di selettività**



a. Numero di farmaci oncologici immessi in commercio per anno (barre) e tendenza decennale (linea)



b. Numero medio di indicazioni terapeutiche per farmaco oncologico (barre) e trend decennale (linea)

Il livello di conoscenze medico scientifiche è stato misurato classificando le pubblicazioni sulle principali riviste scientifiche internazionali per tipologia tumorale, eventuale tipologia

di farmaco oggetto di studio, autore e sua affiliazione. In tal modo è stato possibile calcolare per ciascun Paese e area geografica il numero di pubblicazioni scientifiche prodotte in un dato anno aventi per oggetto una particolare forma tumorale (es. tumore al polmone) rapportato al numero di pazienti affetti da tale forma tumorale e alla popolazione residente in quel determinato ambito geografico. Per separare gli effetti associati alla qualità del sistema di ricerca e cura (*punto a*) da quelle dovute alla disponibilità di farmaci innovativi (*punto b*), sono state identificate le pubblicazioni scientifiche relative ai farmaci tumorali mentre nelle stime econometriche sono state considerate esclusivamente le pubblicazioni che non menzionano tali farmaci<sup>1</sup>. Il numero di pubblicazioni scientifiche per paziente e per abitante rappresenta pertanto un indicatore di sintesi dell'intensità della ricerca in ambito oncologico. Questo indicatore esercita un effetto positivo e significativo sulla sopravvivenza dei pazienti in tutte le analisi condotte. La qualità del sistema di ricerca oncologico e i risultati scientifici conseguiti sono la più importante garanzia per una corretta e tempestiva diagnosi e per l'efficacia delle terapie somministrate ai pazienti oncologici.

La ricerca oncologica italiana si colloca su livelli di avanguardia su scala internazionale (Tabella 3), anche se con forti asimmetrie territoriali e per tipologia tumorale (Tabella 4). Le punte di eccellenza della ricerca oncologica nazionale si concentrano in particolare sui poli di Milano e Roma con risultati scientifici superiori alla media per i tumori a elevata complessità come i tumori dello stomaco, del polmone e i linfomi e ritardi per quel che concerne in particolare il tumore alla prostata e alla cervice uterina. Si registra inoltre una forte crescita della ricerca oncologica italiana dall'anno duemila: Milano si afferma come il polo di riferimento su scala nazionale e le aree di ricerca in cui l'Italia compete a pieno titolo con i paesi leader su scala globale passano da sette a nove con forti progressi nella ricerca sul melanoma e sul tumore al rene.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Si potrebbe argomentare infatti che le pubblicazioni inerenti ai farmaci innovativi sono conseguenti alla scoperta e alla successiva immissione in commercio di nuovi principi attivi e risultano pertanto altamente correlate con la disponibilità di tali farmaci.

<sup>2</sup> La somma delle pubblicazioni per milione di abitanti riportate in Tabella 2 con riferimento ai sottoperiodi 1995-2000 e 2001-2008 non equivale al totale del periodo analizzato (1995-2008) poiché la popolazione di riferimento considerata al denominatore varia su base annua.

**Tabella 3. Numero medio di pubblicazioni scientifiche per milione di abitanti, Paesi e forme tumorali, 1995-2008**

Paesi <sup>1</sup>	SWE	NET	FIN	USA	AUS	GBR	BEL	ITA	IRE	GER	FRA	SLO	ESP	CZH	POL	TOTALE	MEDIA
<b>Forme Tumorali</b>																	
<b>Senò</b>	123,64	100,50	132,51	88,04	66,13	86,99	67,12	51,20	66,71	35,00	39,40	41,40	23,68	14,91	9,48	946,70	63,11
<b>Colon-retto</b>	96,99	85,55	58,92	43,71	33,62	61,70	32,11	38,90	43,64	31,41	27,14	14,92	18,05	15,00	8,96	610,61	40,71
<b>Prostata</b>	77,40	51,72	67,69	58,47	44,17	30,88	28,42	17,37	20,58	18,78	15,03	2,89	7,54	3,22	1,58	445,72	29,71
<b>Polmone</b>	42,61	56,44	43,09	45,32	25,15	31,75	39,19	34,24	24,88	23,17	25,25	18,78	16,31	9,74	8,91	444,81	29,65
<b>Utero</b>	51,52	40,51	40,23	28,07	36,07	30,83	24,25	19,52	16,28	11,23	13,29	16,85	7,28	10,72	7,22	353,88	23,59
<b>Melanoma</b>	38,97	40,26	27,65	27,86	38,52	20,96	22,50	21,30	12,21	21,03	12,63	21,18	9,32	7,89	5,83	328,11	21,87
<b>NHL</b>	37,98	35,30	19,64	25,50	32,39	26,78	24,64	25,08	18,09	20,06	20,52	7,70	13,04	7,21	2,82	316,76	21,12
<b>Cervice</b>	30,39	29,48	20,78	15,81	19,38	18,56	14,65	8,76	12,66	6,56	7,79	10,11	3,34	5,46	3,26	206,99	13,80
<b>Rene</b>	22,35	20,28	16,40	18,10	21,84	13,28	13,19	12,16	9,27	14,06	11,52	1,93	5,13	5,07	2,49	187,07	12,47
<b>Stomaco</b>	24,11	18,57	23,07	6,91	7,61	12,50	7,66	15,60	13,12	10,86	4,98	9,15	5,35	1,56	2,87	163,91	10,93
<b>Tiroide</b>	15,08	11,40	8,20	9,70	17,67	6,99	9,51	21,61	6,11	8,76	8,20	11,55	5,18	3,90	4,04	147,89	9,86
<b>AML</b>	13,43	12,07	7,63	10,08	12,51	8,25	6,89	11,46	5,20	8,12	9,66	3,37	4,29	3,80	1,27	118,03	7,87
<b>Tess. Molli</b>	13,87	9,74	4,77	8,12	4,91	7,05	10,57	5,71	5,20	4,17	4,08	6,26	3,90	2,92	0,72	92,01	6,13
<b>Testicoli</b>	8,04	14,71	11,82	4,71	8,34	7,61	1,65	3,66	4,98	5,05	2,95	1,44	1,75	0,68	0,57	77,96	5,20
<b>HL</b>	9,69	7,42	2,67	4,58	5,52	6,13	5,72	5,41	2,26	6,76	3,69	3,37	2,77	1,75	1,11	68,86	4,59
<b>CML</b>	7,82	4,72	2,48	4,19	8,59	5,74	2,72	4,76	5,20	5,01	3,23	0,48	2,79	4,38	0,70	62,80	4,19
<b>TOTALE</b>	613,89	538,66	487,54	399,16	382,41	376,01	310,77	296,73	266,39	230,02	209,36	171,40	129,73	98,21	61,82	4572,10	304,81

<sup>1</sup> Svezia (SWE), Olanda (NET), Finlandia (FIN), Stati Uniti (USA), Austria (AUS), Regno Unito (GBR), Belgio (BEL), Italia (ITA), Germania (GER), Francia (FRA), Slovenia (SLO), Spagna (ESP), Repubblica Ceca (CZH) e Polonia (POL).

**Tabella 4. Numero medio di pubblicazioni scientifiche per milione di abitanti nelle principali province italiane suddivise per forma tumorale, 1995-2008**

Forme tumorali <sup>1</sup>	1995-2008														Totale		
	Seno	Colon-retto	Polmone	NHL	Melanoma	Tiroide	Utero	Stomaco	Prostata	Rene	AML	Cervice	Tess.molli	CML		HL	Testicoli
Milano	260,54	121,29	147,92	73,48	104,60	54,87	51,02	45,56	80,86	44,60	27,59	20,86	21,82	8,02	13,80	12,19	1089,02
Genova	160,67	124,47	147,10	88,26	69,02	44,13	35,08	35,08	45,26	23,76	43,00	11,32	19,24	48,65	22,63	10,18	927,83
Roma	129,08	151,33	85,56	61,36	53,05	72,36	77,74	55,74	44,74	34,47	40,09	43,27	18,82	10,02	13,93	8,80	900,38
Bologna	102,12	117,59	107,28	107,28	13,41	24,76	60,86	53,64	35,07	47,45	52,61	30,95	35,07	25,79	30,95	8,25	853,06
Padova	76,21	103,43	66,41	50,08	70,77	67,50	21,77	71,85	32,66	26,13	10,89	6,53	28,31	2,18	10,89	16,33	661,93
Torino	101,38	64,92	67,59	52,02	24,90	28,01	34,68	15,12	26,23	28,90	9,34	20,01	4,45	5,78	5,34	5,34	494,01
Napoli	66,91	45,47	39,30	18,51	28,91	69,18	23,71	22,41	21,44	13,97	9,42	8,44	11,04	5,52	5,20	7,47	396,89
Tot	896,91	728,49	661,15	450,99	364,66	360,81	304,86	299,40	286,26	219,28	192,93	141,37	138,75	105,97	102,73	68,57	5323,11
Media	128,13	104,07	94,45	64,43	52,09	51,54	43,55	42,77	40,89	31,33	27,56	20,20	19,82	15,14	14,68	9,80	760,44

<sup>1</sup> Abbreviazioni: Linfoma non Hodgkin (NHL), Linfoma Hodgkin (HL), Leucemia mieloide acuta (AML), Leucemia mieloide cronica (CML).

## La disponibilità di nuove e più efficaci cure e, in particolare, di farmaci innovativi

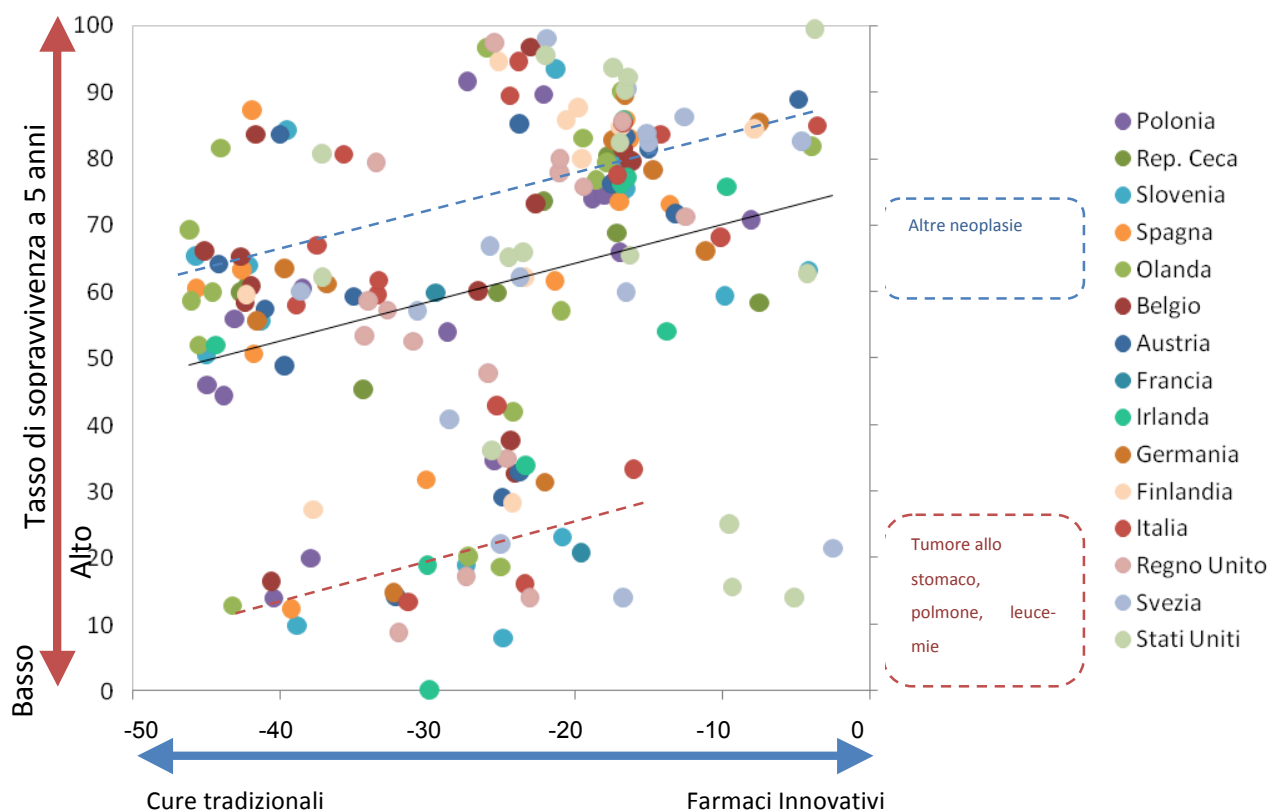
Numerosi studi (Lichtenberg 2003, 2004, 2005, 2006; Wilking e Jönsson, 2005; Jönsson e Wilking, 2007; Wilking, Jönsson e Högberg, 2009) mostrano che una maggiore disponibilità di farmaci innovativi contribuisce ad accrescere la probabilità di sopravvivenza dei pazienti oncologici. Tale risultato è confermato nelle nostre analisi, anche a seguito dei controlli discussi in precedenza e relativi alla qualità del sistema di ricerca. In particolare, nel nostro studio si propone una nuova misura del grado d'innovazione dei prodotti farmaceutici disponibili, più precisa rispetto agli indici di *drug vintage* sviluppati da Lichtenberg e Jönsson, che identificano una relazione inversa tra la probabilità di sopravvivenza dei pazienti e l'età media dei prodotti farmaceutici impiegati, misurata a decorrere dal primo lancio mondiale di tali farmaci. Nelle nostre analisi l'età media dei prodotti è opportunamente ponderata per il numero di unità standard dei diversi farmaci effettivamente impiegate. In altre parole l'età media di un prodotto cala se:

1. si riduce il periodo intercorrente tra l'immissione del farmaco in commercio nel primo mercato mondiale (tipicamente gli Stati Uniti) e il lancio nel Paese di riferimento (*effetto lancio*);
2. il nuovo trattamento è reso rapidamente accessibile ai pazienti sull'intero territorio nazionale sostituendo e/o integrando le cure pre-esistenti (*effetto diffusione*).

Sulla base dei nostri risultati riducendo di un anno l'età media dei farmaci disponibili in commercio si osserva un aumento, statisticamente significativo, del 1,50% della probabilità di sopravvivenza a cinque anni per i tumori maschili (1,27 % per i tumori femminili). Se si considera che la differenza tra l'età media dei farmaci negli Stati Uniti e in Polonia è di 17,6 anni (cfr. Tabella 3) e che nel periodo 1995-2008 gli svedesi hanno pubblicato 771 articoli scientifici in più dei polacchi per milione di abitanti (cfr. Tabella 2), le migliori conoscenze mediche svedesi rispetto ai colleghi polacchi spiegano il 46,5% delle differenze tra i tassi di sopravvivenza a cinque anni dei pazienti oncologici nei due Paesi pari al 21,5 % per gli uomini (60,3 % in Svezia e 38,8 % in Polonia) e al 23,4 % per le donne (61,7 % in Svezia e 48,3 % in Polonia). La maggiore disponibilità di farmaci innovativi in Svezia spiega il 39,5% del differenziale residuo. In altri termini, la qualità del sistema di ricerca svedese e la disponibilità di cure innovative accrescono del 20% la probabilità di sopravvivenza a cinque anni dei pazienti oncologici svedesi rispetto a quella dei cittadini polacchi. I farmaci rappresentano una componente di fondamentale importanza nel dar conto di tale differenza.

La Figura 4 rivela come, nonostante il persistere di forti disparità tra forme tumorali e Paesi, una riduzione dell'età media dei farmaci disponibili si traduce in un aumento della probabilità di sopravvivenza dei pazienti a cinque anni. Nella parte bassa del grafico si collocano i tumori per i quali non erano disponibili, fino a pochi anni fa, cure efficaci (tumore allo stomaco, polmone e leucemie) e per i quali i tassi di sopravvivenza appaiono pertanto significativamente inferiori in tutti i Paesi analizzati. Il recente lancio di nuovi principi attivi negli Stati Uniti e Svezia, visibili nell'angolo in basso a destra del grafico, apre nuove speranze per un futuro incremento dei tassi di sopravvivenza dei pazienti affetti da tali tipologie tumorali.

**Figura 4. Relazione tra tasso di sopravvivenza a cinque anni e disponibilità di nuovi farmaci antitumorali**





**Tabella 5. Et  media dei farmaci oncologici disponibili in commercio per Paesi e forme tumorali rispetto agli Stati Uniti, 1995-2008**

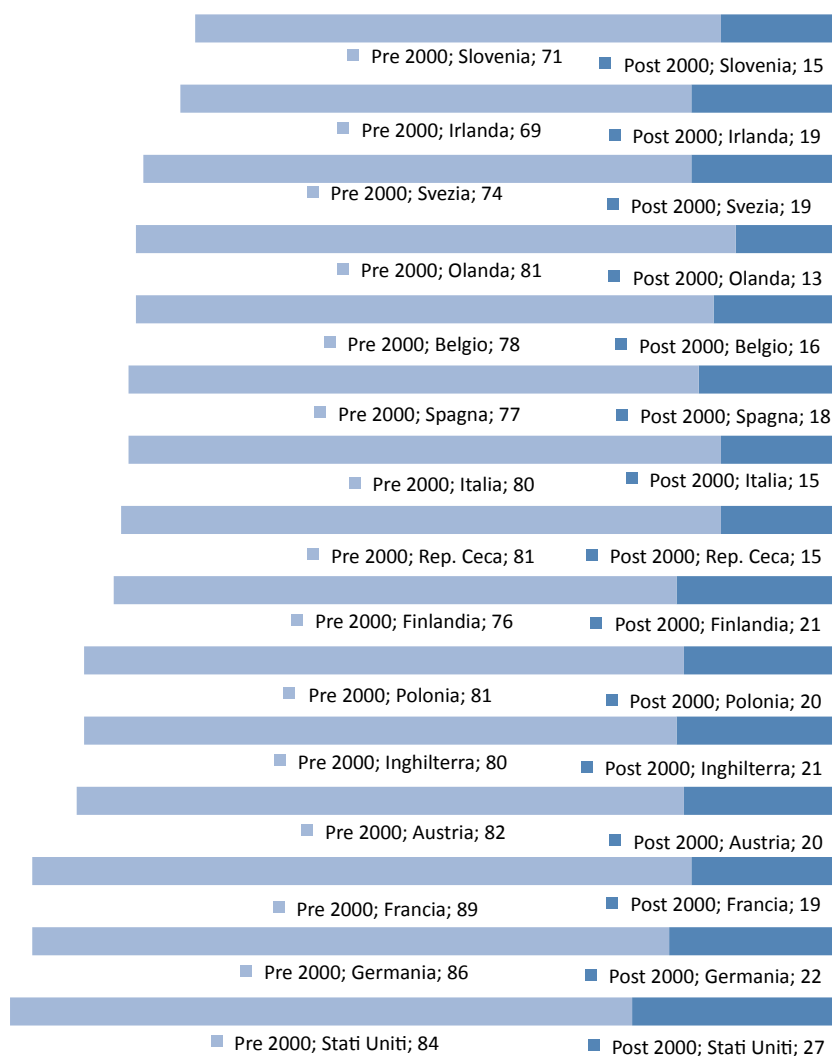
Paesi	AML	Seno	Cervice	CML	Colon-retto	HL	Rene	Polmone	NHL	Ovaie	Prostata	Melanoma	Tessuti molli	Stomaco	Testicolo	Tiroide	Utero	Media pesata*	
Svezia	20	0	2.2	2.9	0.3	2.3	26.4	7.5	1.6	2.1	1	0.1	-0.8	-7.1	-0.1	-2.4	-1.7	3.2	1.1
Finlandia	16.9	8	n.d.	-1.5	26.1	n.d.	19.2	n.d.	n.d.	12	4.2	0.5	n.d.	28.2	3	2.4	2.7	6.6	2.5
Austria	17.3	2.4	20.5	-1.9	18.8	2.8	9	22.9	2.7	1.2	1.1	0.2	16.5	15.3	-0.1	6.4	0.7	8	8.2
Francia	19.9	3	14.9	-2.5	13.3	5.4	6.3	19.1	6.6	4.7	2.9	0.5	7.9	9.9	1.6	7.6	0.3	7.1	8.3
Italia	18.3	1.6	13.9	-0.3	17.2	-1.5	6	22.1	1.8	1	-0.2	0.4	8.8	6.4	1.7	7	0.2	6.1	9.4
Germania	17.7	2.2	18	-1.8	20.7	0.7	7	22.9	2.7	1.1	3.8	0.2	13.9	12.4	1.5	3	0.5	7.5	10.8
Spagna	24.4	3.6	22.1	2.7	5.1	4.8	9.3	29.9	5.6	2.4	0.5	0.2	17.3	20.5	0.5	-0.2	0.1	8.8	12.2
Belgio	20	3.7	21.6	-1.3	25.7	4.5	22.4	31.3	5.2	2	3.6	0.4	18.2	14.4	1	5.3	-0.7	10.4	n.d.
Irlanda	n.d.	4.2	n.d.	-2.3	n.d.	n.d.	9.6	n.d.	7.3	2.5	1.4	0.2	n.d.	20.4	7.8	-7.6	-0.5	3	n.d.
Regno Unito	17.9	8.5	10.5	-1	14.8	-3.7	21.7	22.6	-2.7	2.8	8.8	0.3	8.2	17.7	3.4	3.6	2.5	8	12.6
Slovenia	19.9	4	22.2	1.6	28.8	2.4	5.6	29.6	4.3	0.6	0.4	0.4	17.7	11.2	1.9	4	0.2	9.1	15.1
Olanda	20	6.9	22.6	-1.4	29.8	6.9	16.7	33.9	8.4	8.6	0.3	0.4	20.1	17.7	3.9	1.1	1	11.6	15.5
Rep. Ceca	18.3	4.6	19.1	1.1	18.2	2.9	21	29.1	5.2	0.6	3.8	0.3	15.3	28.6	3.8	4.7	0.9	10.5	16.2
Polonia	21	6.2	19.5	-0.2	28.8	5.2	24.4	31.1	6.7	7.6	4.3	0.5	14	28.4	5.2	4.7	1.2	12.3	18.7
Media	18	3.9	15.9	-0.4	17.7	2.5	13.6	23.2	3.9	3.3	2.4	0.3	12.1	14.9	2.3	2.6	0.5	7.6	10.1
Media UE	19.3	4.2	17.3	-0.4	19	2.7	14.6	25.2	4.2	3.5	2.6	0.3	13.1	16	2.5	2.8	0.5	5.3	13.6

L'età media dei farmaci oncologici italiani è di 9,4 anni, superiore al dato statunitense e inferiore di 9,4 anni rispetto alla Polonia (cfr. Tabella 4). L'Italia si colloca pertanto al centro tra i due estremi polacco e statunitense in termini di età media dei farmaci disponibili in una posizione del tutto analoga a quella rilevata per la qualità del sistema di ricerca oncologica. Se si separa l'età dei farmaci nelle sue due componenti, ovvero tempi di lancio e di diffusione, si constata come gran parte dei ritardi siano imputabili al primo effetto. In particolare il grafico in Figura 6 mostra come al 2008 l'Italia disponga di soli 15 farmaci innovativi lanciati dopo il 2000 rispetto ai 27 farmaci disponibili negli Stati Uniti e ai 19 farmaci commercializzati in Svezia. Come discusso in precedenza, i fattori che influiscono sull'accesso ai farmaci innovativi in ambito oncologico da parte dei pazienti includono: (a) le tempistiche di lancio dei prodotti nei diversi paesi; (b) l'incidenza delle tipologie tumorali trattate; (c) la diffusione dei farmaci a livello territoriale e (d) le condizioni di accesso ai farmaci da parte dei pazienti. Nonostante il numero di farmaci recenti lanciati in Italia sia inferiore di qualche unità rispetto a quello di tutti gli altri Paesi considerati eccetto Olanda, Repubblica Ceca e Slovenia, i risultati in Tabella 4 mostrano come tali farmaci risultino ampiamente disponibili ad un'ampia popolazione di pazienti.

Il lancio di nuovi prodotti comporta una redistribuzione delle quote di mercato tra vecchie e nuove molecole. La rapidità del *turnover* dipende da una molteplicità di fattori tra i quali incidono in particolare i regimi di regolazione e concorrenza, il differenziale di prezzo e di efficacia tra nuovi e vecchi farmaci, le modalità di rimborso e la propensione dei medici alla sperimentazione e all'impiego di nuove e più efficaci cure e la rapidità con la quale si identificano le migliori modalità d'impiego dei farmaci. Le nostre analisi mostrano come regimi di mercato caratterizzati da una maggiore dinamicità favoriscono una più rapida adozione e diffusione delle nuove cure con un innalzamento dei tassi di sopravvivenza dei pazienti. Nonostante tale effetto sia meno rilevante dei due richiamati in precedenza, esso pone in evidenza come le istituzioni sanitarie e in particolare i regimi di regolazione e di concorrenza dei mercati farmaceutici possano incidere sulla salute dei pazienti oncologici. Nel complesso le analisi condotte in Italia e all'estero mostrano in modo inequivocabile la stretta interdipendenza tra qualità del sistema di ricerca e cura, disponibilità di nuovi e più efficaci trattamenti e risultati raggiunti nella cura dei pazienti oncologici. Nonostante i recenti progressi, l'Italia si colloca ancora in una posizione intermedia tra i Paesi europei e rimane in grave ritardo rispetto agli Stati Uniti.

L'adozione tempestiva delle migliori cure disponibili associata a una più razionale distribuzione delle risorse tra nuovi e vecchi farmaci può contribuire a ridurre la distanza che ci divide dal modello nordamericano e dai risultati conseguiti nei paesi leader in Europa.

**Figura 6. Numero di farmaci oncologici disponibili al 2008 suddivisi sulla base del primo lancio mondiale in vecchi (pre 2000) e nuovi (post 2000)**



## LA SPESA PER FARMACI INNOVATIVI AD ALTO COSTO

Come documentato in un nostro recente studio (Pammolli et al., 2011), la ricerca farmaceutica globale si sta orientando verso mercati terapeutici caratterizzati da elevati tassi di fallimento negli studi clinici e da valori di mercato superiori per i composti innovativi. Come illustrato in Tabella 6, il numero di progetti di ricerca è in forte crescita in ambito oncologico, con un aumento dell'8 per cento dell'incidenza percentuale della classe L sul totale dei progetti in corso. La classe L si distingue per il minor tasso di successo complessivo dei progetti di ricerca (1,80 per cento), a cui corrisponde il più elevato valore medio di mercato annuo delle molecole commercializzate, più che doppio rispetto a quello dei composti in classe N, altra area di ricerca in espansione (Pammolli et al., 2011).

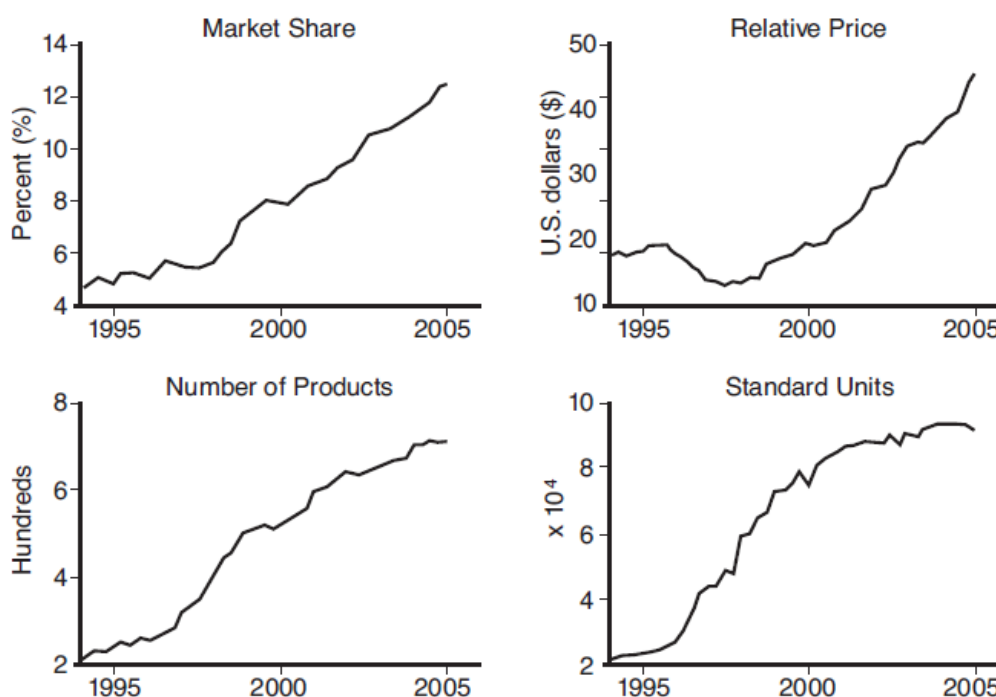
**Tabella 6. Ricomposizione delle pipeline di ricerca e sviluppo su scala mondiale**

Classe ATC1	Numero progetti	Valore medio di mercato US\$, ml	Probabilità di successo	% su totale progetti R&D		
				1990-99	2000-07	change*
L: Antineoplastici e agenti immunostimolanti	6,566	105.3	1.80%	21.77	29.77	+8.00
N: Sistema nervoso centrale	3,817	43.5	2.85%	14.46	15.55	+1.09
B: Sangue e organi emop.	822	72.9	3.81%	4.11	2.38	-1.73
J: Antimicrobici generali	4,737	82.4	3.92%	18.85	18.41	-0.44
M: Sistema muscolo-scheletrico	1,472	22.6	4.19%	6.49	5.10	-1.39
A: App. gastrointestinale e metabolismo	2,046	14.8	4.46%	7.26	8.82	+1.56
R: Sistema respiratorio	1,165	13.3	4.81%	5.07	4.10	-0.97
C: Sistema cardiovascolare	2,139	45.6	4.86%	10.72	6.15	-4.57
D: Prodotti dermatologici	859	4.4	6.64%	3.63	3.13	-0.50
G: Sistema genito-urinario	865	21.0	11.75%	3.95	2.86	-1.09
Altro (H+P+S)**	945	11.2	19.79%	3.70	3.73	+0.04

Fonte: Pammolli et al. (2011).

Nel mercato finale, l'arrivo di nuove entità chimiche e biologiche<sup>3</sup>, tra i quali in particolare i prodotti biofarmaceutici che includono gli anticorpi monoclonali per la cura del cancro e altre patologie, si traduce in un cambiamento radicale delle dinamiche di spesa aggregate. A seguito di un forte aumento della quota di mercato dei prodotti biofarmaceutici, associata a livelli di prezzo medi superiori e in crescita rispetto al trend generale del mercato, si riscontra una dinamica espansiva della spesa aggregata nei principali mercati mondiali, per i quali nei diversi paesi si sono varati di recente opportuni provvedimenti volti a garantire il più ampio accesso possibile ai farmaci innovativi a condizioni considerate sostenibili per pazienti e sistemi sanitari.

**Figura 7. L'arrivo dei prodotti biofarmaceutici: quota di mercato, prezzo relativo rispetto al prezzo medio ponderato dei farmaci in commercio, numero di prodotti e unità standard**



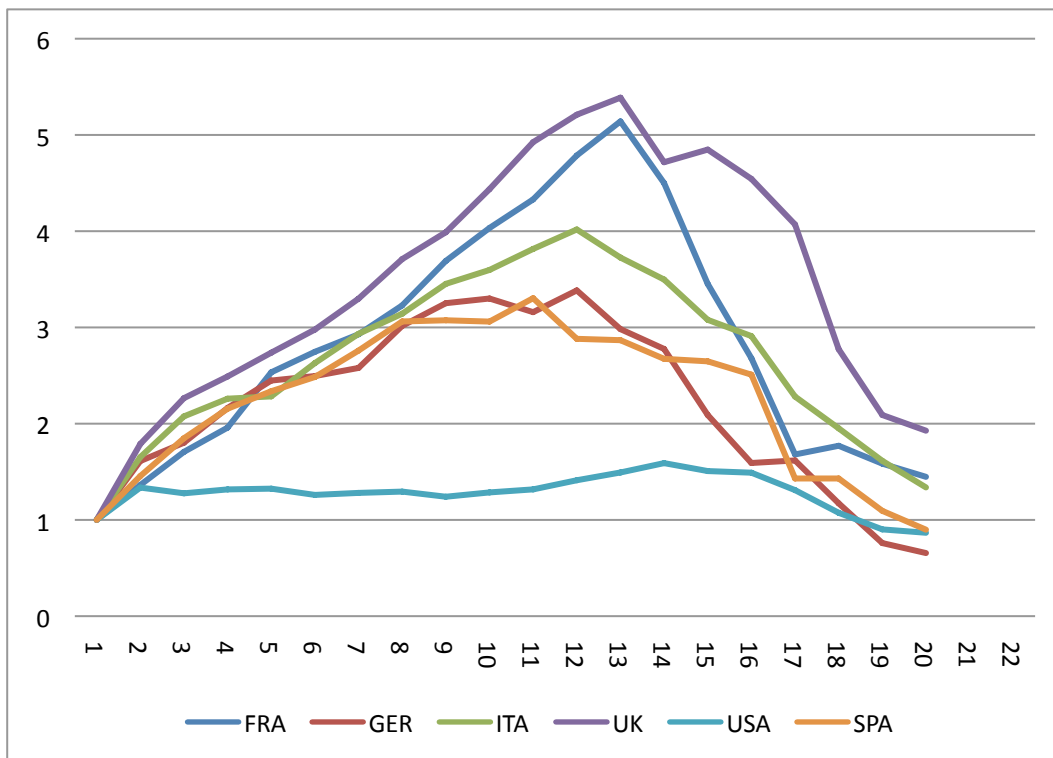
Fonte: Pammolli e Riccaboni (2008).

<sup>3</sup> Secondo la Food and Drug Administration statunitense una nuova entità molecolare altrimenti detta New Chemical Entity (NCE), New Biological Entity (NBE) o New Molecular Entity (NME) è un farmaco innovativo che contiene un nuovo principio attivo. Si tratta di prodotti caratterizzati da un elevato grado di innovatività che hanno superato con successo i trial clinici e sono pertanto stati autorizzati per l'immissione in commercio.

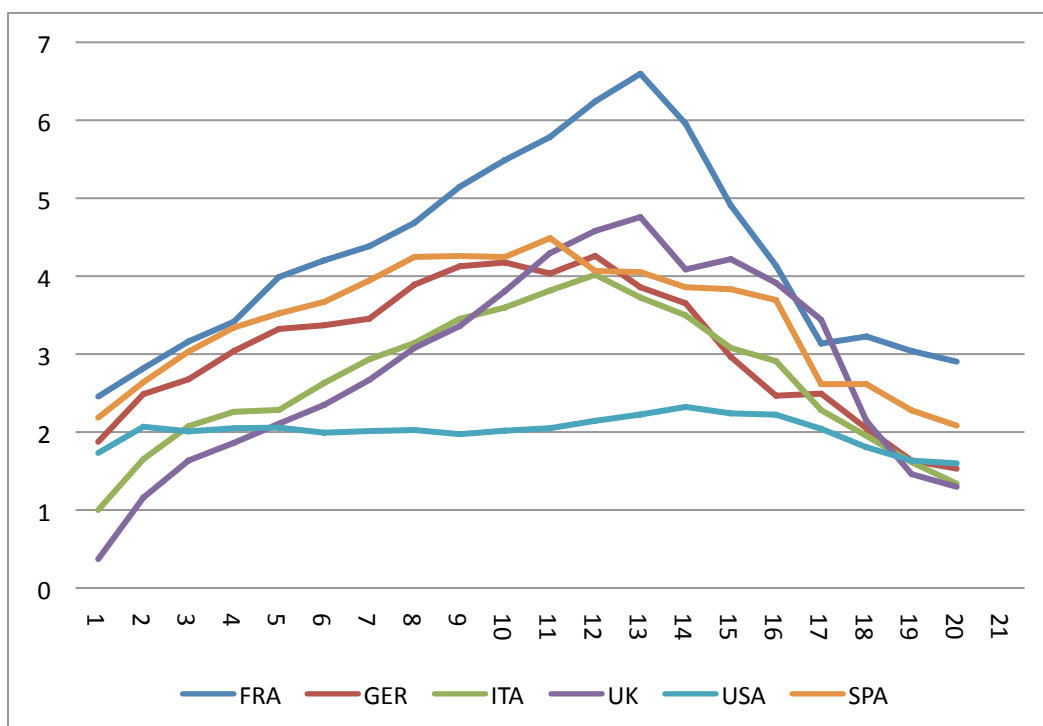
Un altro fattore rilevante che caratterizza i prodotti innovativi in ambito oncologico è rappresentato dall'ampio ciclo di vita di tali prodotti. La Figura 8 pone a confronto il ciclo di vita dei prodotti in classe L nei principali mercati occidentali (Stati Uniti, Regno Unito, Francia, Germania, Italia e Spagna). Il grafico mostra l'andamento medio delle vendite dei prodotti dalla data di lancio. Per favorire la comparazione tra i paesi e nel tempo, nel primo grafico per ciascun paese abbiamo posto uguale a uno il livello delle vendite al primo anno sul mercato. Nel secondo grafico le curve sono traslate per tener conto dei diversi livelli di prezzo medio dei farmaci nei diversi paesi. Dalla lettura dei due grafici si evince che l'Italia presenta un ciclo di vita dei prodotti meno esteso di quello Inglese e Francese ma più pronunciato di quello Spagnolo, Tedesco e Statunitense. Controllando per i livelli di prezzo medio, le dinamiche dei quattro mercati principali dell'Europa continentale appaiono molto simili tra loro. Ciò non toglie tuttavia, come evidenziato in Figura 9, che i cicli di vita dei prodotti oncologici presentano un'estensione di gran lunga superiore rispetto al ciclo medio di mercato. Tale dinamica è da imputarsi a più fattori tra cui il mancato arrivo dei prodotti biogenerici, la più graduale penetrazione di mercato, e a una più lunga vita utile del prodotto.

L'insieme delle evidenze prodotte finora rivela che il tema della sostenibilità dei farmaci innovativi riguarda in generale tutti i paesi sviluppati. In questa prospettiva è pertanto utile studiare l'esperienza di altri Paesi impegnati a garantire ampio accesso ai nuovi farmaci innovativi nel rispetto dei vincoli di spesa. Allo stesso tempo occorre sviluppare un modello di stima dei trend futuri di crescita della spesa che tenga conto degli arrivi di nuovi prodotti, dell'estensione dei cicli di vita e delle dinamiche dei mercati *off-patent*.

**Figura 8. Ciclo di vita medio dal lancio delle vendite dei medicinali appartenenti alla classe ATC L, canale ospedaliero**

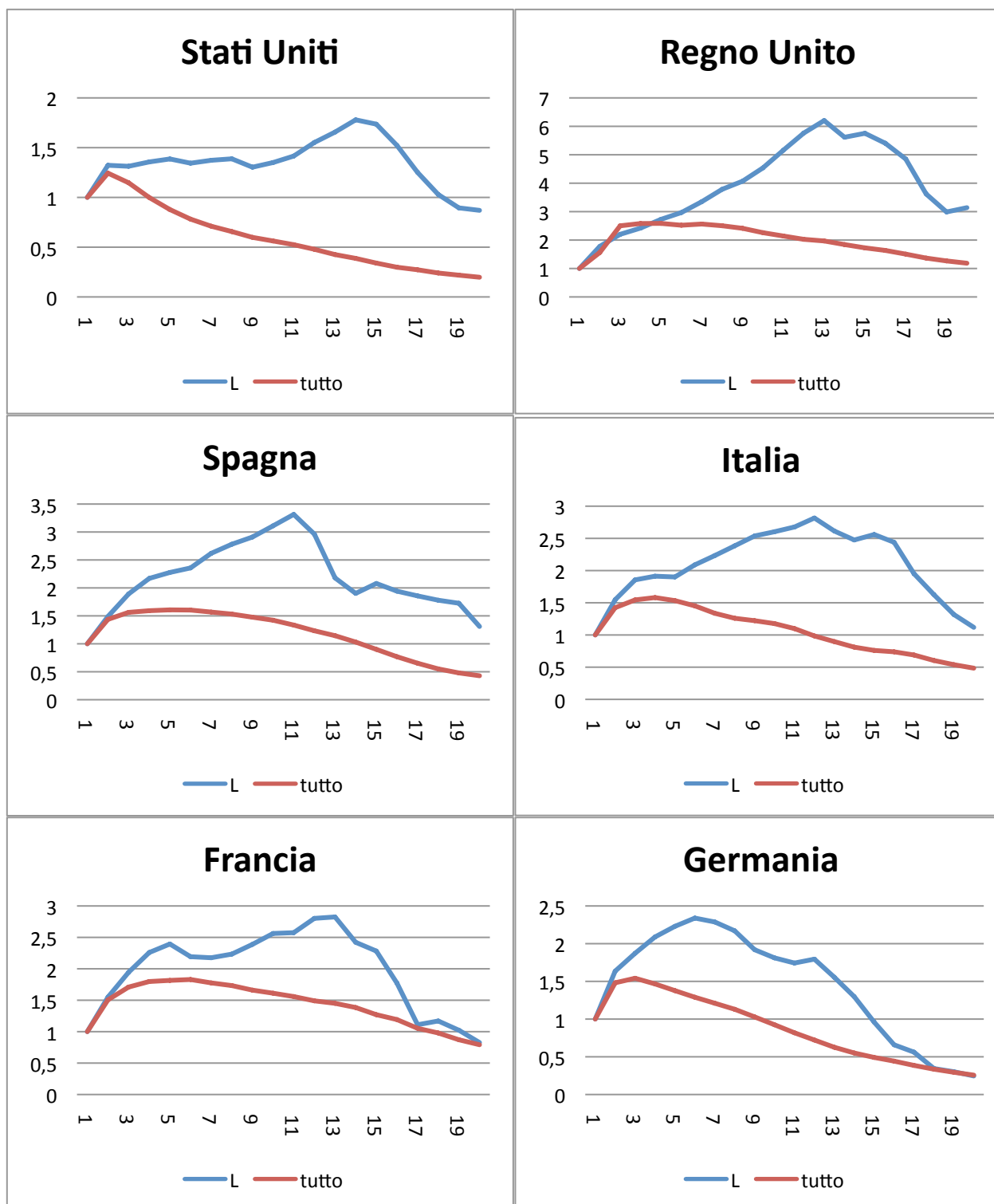


(a) vendite non retail, classe L, vendite al lancio = 1 in tutti paesi



(b) vendite non retail, classe L, vendite al lancio =1 in Italia, le altre curve son traslate in funzione del prezzo medio dei prodotti oncologici nei diversi paesi

**Figura 9. Confronto tra ciclo di vita dei farmaci oncologici con il ciclo di vita medio di tutti i farmaci, principali paesi**





## LE DETERMINANTI DELL'EVOLUZIONE DELLA SPESA FARMACEUTICA: INNOVAZIONE, SCADENZE BREVETTUALI E DINAMICHE DI MERCATO

Al fine di stimare future dinamiche indotte all'arrivo di farmaci innovativi, in questa sessione si sviluppa un modello previsionale dell'andamento della spesa farmaceutica ospedaliera in Italia.

Le analisi si basano sulla banca dati PhID (*Pharmaceutical Industry Database*) disponibile presso il CERM. Scopo dell'analisi è la stima previsionale dell'andamento della spesa farmaceutica lorda *non retail* nel quinquennio 2011-2015. A tal fine si adotta una metodologia di stima da noi sviluppata e pubblicata su una serie di autorevoli riviste internazionali (Fu et al., 2005; Buldyrev et al., 2007; Growiec et al., 2008; Riccaboni et al., 2008; Pammolli et al., 2011). Il metodo si basa sull'estrapolazione dei tassi di crescita di mercato attraverso l'analisi dei seguenti fattori: (a) andamento della spesa nell'ultimo quinquennio (2006-2010) con particolare riferimento alle variazioni intervenute negli ultimi anni; (b) nuovi lanci previsti sulla base dell'analisi delle pipeline di ricerca; (c) cicli di vita dei prodotti farmaceutici; (d) scadenze brevettuali e concorrenza *off patent*.

La stima dei tassi di crescita è effettuata per il canale hospital e per classe ATC1, età del prodotto dal lancio e – per i prodotti *off-patent* – anni trascorsi dalla scadenza del brevetto. Ricostruite le matrici di transizione tra stati lungo il ciclo di vita del prodotto in ciascuna classe ATC, e dato il flusso di nuovi lanci previsto, si procede alla stima dell'andamento futuro del mercato, sotto assunzione di stazionarietà del quadro regolatorio.

Questo è un passaggio necessario poiché l'andamento della spesa dipende da trend “lineari” di domanda, ma anche da fattori legati all'offerta quali cicli di vita dei prodotti, pipeline in sviluppo, valorizzazioni al lancio, competizione *off-patent*, tutte variabili potenzialmente anche molto diverse da una classe ATC all'altra.

La stima dell'impatto dei futuri lanci sulla spesa si basa su tre elementi:

1. Numero di farmaci in fase avanzata di sviluppo (III e registrazione) in Europa e negli Stati Uniti; stima dei tassi di fallimento (*attrition rates*), durata delle fasi pre-lancio<sup>4</sup>, e determinazione del valore al lancio dei nuovi composti sulla base dei valori osservati nel periodo precedente al lancio per prodotti brevettati appartenenti alla stessa classe terapeutica ATC1;
2. Analisi dei cicli di vita dei prodotti calcolati a livello di classe ATC1 in funzione dell'età del prodotto e degli arrivi di nuovi trattamenti;
3. Analisi dell'impatto delle scadenze brevettuali e della concorrenza di prodotti generici.

Le stime di seguito riportare si basano in particolare sulle seguenti assunzioni:

1. La valorizzazione dei prodotti al lancio è calcolata sulla base dei valori medi osservati al lancio negli ultimi due anni;
2. Le stime dei nuovi arrivi si basa sui trend storici osservati e sull'analisi delle pipeline di ricerca. Entrambi mostrano una sostanziale stazionarietà su base aggregata (numero di nuove NMEs immesse in commercio) anche se si osserva una ricomposizione del portafoglio prodotti a favore delle classi a maggior valore terapeutico e di mercato (cfr. Tabella 6). Tale andamento è catturato nelle nostre analisi a livello di classe ATC1 con una previsione di arrivi in crescita nelle classi L, N e A e una contrazione nelle classi C e B. In particolare per la classe L dei prodotti oncologici si prevede una rapida espansione a fronte dell'intensificarsi dell'attività di ricerca in questo ambito.

Le stime i saggi di crescita dei prodotti sono stati calcolati su base mensile. Inoltre anche gli arrivi di nuovi prodotti sono modulati su base mensile, con un andamento analogo a quello osservato negli anni precedenti. Le tabelle seguenti riportano i risultati delle analisi con riferimento al canale *non retail* (Tabella 7). Le stime sull'andamento della spesa *non retail* mostrano un trend di crescita marcatamente positivo, a seguito dell'analisi degli arrivi di nuovi farmaci per classe ATC1. Se si considera che i saggi di crescita della spesa registrati nel 2009 e nel 2010 sono stati rispettivamente del 10,20% e del 6,37% le stime dell'andamento tendenziale confermano una prosecuzione delle dinamiche di contrazione dei tassi di crescita già osservate a consuntivo nel 2010, con un sostanziale dimezzamento dei tassi di incremento della spesa entro il 2014.

---

<sup>4</sup> Si veda Fabio Pammolli, Laura Magazzini e Massimo Riccaboni, The Productivity Crisis of Pharmaceutical R&D, *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(6), 428-438.

**Tabella 7. Stima dell'andamento della spesa non retail complessiva, 2011-2015 su dati IMS al 31.12.2010**

Spesa ospedaliera + dist.diretta	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Stima, metodo CERM	7.148	7.644	7.966	8.293	8.570	8.857
Variazione percentuale		6,93%	4,21%	4,11%	3,34%	3,35%

Nel nostro modello previsionale, l'impatto dei biosimilari e di un'intensificazione della competizione *off patent* nel canale *non retail* può essere studiato attraverso un semplice esercizio simulativo. In particolare, possiamo chiederci cosa accadrebbe se, a seguito di una forte incentivazione della concorrenza *off patent*, l'intensità della competizione del canale *non retail* dopo la scadenza dei brevetti si allineasse a quella già conseguita nel canale *retail*. In altre parole, tenendo ferme le scadenze brevettuali, gli arrivi di nuovi composti e i cicli di vita a livello di classi ATC1 applichiamo i saggi di contrazione delle vendite dei prodotti *off patent* del canale *retail* ai corrispondenti prodotti del canale *non retail* (stessa età e classe ATC1). I risultati di tale esercizio simulativo sono riportati in Tabella 4. L'aumento della concorrenza *off patent* comporterebbe indubbi benefici in termini di contenimento dell'aumento della spesa *non retail* quantificabili in un quasi dimezzamento dei saggi di crescita. Nell'arco di un quinquennio la spesa aumenterebbe complessivamente del 13,86% anziché del 23,91% risultato atteso a quadro regolatorio invariato. I benefici sarebbero ovviamente più contenuti in caso di ritardata applicazione degli interventi necessari a potenziare la concorrenza *off patent* del canale *non retail* o in caso di efficacia più contenuta di tali provvedimenti rispetto ai livelli già raggiunti nel canale *retail*. Allo stato attuale tale scenario deve pertanto essere valutato come del tutto ipotetico vista l'attuale minor diffusione dei farmaci generici nel canale *non retail*. Ciò nonostante, tale esercizio simulativo rivela chiaramente il ruolo chiave di una maggiore concorrenza dinamica nel canale *non retail* in prospettiva di garantire un equilibrio sostenibile tra esigenze di rapido accesso ai farmaci innovativi e contenimento della spesa farmaceutica *non retail*.

**Tabella 8. Stima dell'andamento della spesa non retail complessiva, 2011-2015 su dati IMS al 31.12.2010**

Spesa ospedaliera + dist.diretta	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Stima, metodo CERM	7.148	7.644	7.966	8.293	8.570	8.857
Variazione percentuale		6,93%	4,21%	4,11%	3,34%	3,35%
Simulazione con concorrenza off patent come nel canale retail a partire dal 2011						
Spesa ospedaliera + dist. diretta	7.148	7.498	7.623	7.810	7.973	8.139
Variazione percentuale		4,88%	1,68%	2,45%	2,08%	2,80%

Per una migliore comprensione del modello, in Tabella 9 si mostra il contributo delle diverse componenti della spesa alle dinamiche aggregate. Per ciascun canale e classe ATC sono riportati i tassi di crescita mediani per l'anno 2010 della spesa per i prodotti appartenenti alle categorie *in patent*, *off patent* e non brevettati (*no patent*). Nella riga "totale modello" sono riportati i tassi percentuali di crescita delle singole categorie per l'anno 2011. Tali valori non coincidono con le crescite al 2010 poiché il modello considera anche i nuovi arrivi, le scadenze brevettuali e i cicli di vita dei prodotti esistenti. Infine la Tabella riporta l'incidenza percentuale delle diverse classi ATC1 sulla spesa *retail* e *non retail*. Per agevolare la lettura delle dinamiche in atto, abbiamo aggiunto una riga denominata "incidenza" che ordina per impatto sulla spesa complessiva le classi ATC1 (in rosso gli impatti in riduzione, in nero quelli incrementali).

Coerentemente con quanto riportato in Tabella 6 si nota come la classe cardiovascolare, in ragione del proprio peso percentuale e della contrazione del segmento *off patent*, contribuisce ampiamente alla riduzione della spesa *retail*. In generale, i principali risparmi di spesa si concentrano nel segmento *retail* (classi C, J, R, M) mentre la classe A mantiene una dinamica espansiva. Nel settore *non retail* invece prevalgono i valori positivi. Il settore oncologico contribuisce all'incremento della spesa in ragione dell'elevato peso percentuale sul totale della spesa (oltre 1/3) e le dinamiche espansive del segmento *in-patent*, seguito dalla classe N che registra dinamiche di crescita della spesa *in-patent* ancor più sostenute, anche se l'incidenza sulla spesa è inferiore.

Nel complesso i dati riportati in Tabella 9 mostrano come il diverso andamento della spesa nei due canali deriva in larga parte dall'effetto combinato di due ordini di fattori:

1. la ricomposizione del portafoglio prodotti innovativi descritta in Tabella 6, con una più forte incidenza nel canale non *retail*;
2. la differente intensità della competizione *off patent* nei due canali.

Nella simulazione descritta in precedenza abbiamo visto come applicando un'uguale intensità di concorrenza *off patent* si otterrebbe un significativo rallentamento della spesa *non retail* (Tabella 7). La crescita residua è imputabile in larga parte alle diverse dinamiche di arrivo di nuovi prodotti innovativi e alle differenze tra i cicli di vita dei prodotti *in patent* nei due canali. Nella sessione successiva provvediamo pertanto a definire alcune linee di intervento a sostegno della rapida adozione dei farmaci innovativi in grado tuttavia di contenere l'impatto di tali arrivi sulla spesa, attraverso una opportuna rimodulazione della spesa tra comparti e tra diverse generazioni di composti.

**Tabella 9. Impatto degli andamenti della spesa per canale e classe ATC1 sulle dinamiche aggregate della spesa**

Classe ATC:	A	B	C	D	G	H	J	K	L	M	N	P	R	S	T	V
<b>RETAIL</b>																
<b>In patent</b>	16.93	11.83	8.19	-5.00	-0.53	4.54	--	n.a.	8.77	5.33	9.76	4.54	4.78	10.29	n.a.	9.36
<b>Off patent</b>	-6.21	-9.53	<b>-11.38</b>	-5.51	<b>-10.62</b>	-0.76	<b>-15.64</b>	n.a.	<b>-14.86</b>	<b>-13.20</b>	-2.72	1.19	-6.95	-5.99	n.a.	n.a.
<b>No patent</b>	-1.80	-5.30	-0.27	-5.80	-2.75	-0.94	-10.78	-2.82	-2.47	-5.96	-1.48	-8.83	<b>-10.65</b>	-3.03	-7.74	5.21
<b>Totale</b>	-1.81	-4.32	-2.70	-5.58	-4.47	-0.60	<b>-11.61</b>	-2.82	-2.47	-7.24	-1.27	-1.84	-8.92	-2.94	-7.74	5.21
<b>Tot. modello</b>	4.77	1.10	-5.19	-5.20	-3.11	0.66	-9.82	-1.86	-5.14	-4.22	0.62	-3.61	-3.21	4.55	-1.09	8.05
<b>% Spesa</b>	14.90	5.50	24.84	2.72	5.43	1.75	6.16	0.22	3.65	5.37	14.90	0.05	8.30	2.58	3.33	0.30
<b>Impatto</b>	1	4	1	8	6	6	2	10	5	4	3	11	3	2	9	5
<b>NON RETAIL</b>																
<b>In patent</b>	1.77	13.05	18.88	1.55	23.26	9.27	3.51	9.89	10.24	7.20	32.04	27.88	24.10	-17.81	n.a.	20.02
<b>Off patent</b>	0.56	-0.87	0.48	0.00	12.05	2.47	-8.29	33.39	-1.73	-5.25	0.50	2.37	-5.14	-0.23	60.25	-6.79
<b>No patent</b>	1.54	-0.60	0.54	1.86	7.37	17.69	-0.58	-1.99	-0.22	-0.80	-5.20	76.59	3.47	-0.48	-0.11	4.81
<b>Totale</b>	1.16	-0.11	1.88	0.16	12.05	3.87	-4.62	-1.87	1.61	-3.76	1.62	5.61	-1.54	-1.14	0.00	3.06
<b>Tot. modello</b>	9.41	-4.32	12.59	4.54	18.84	8.76	2.16	0.40	5.46	4.15	13.75	11.36	5.80	-2.46	-3.50	4.17
<b>% Spesa</b>	4.12	12.17	2.73	0.54	0.77	1.62	24.97	4.08	35.34	1.66	7.98	0.01	0.63	0.65	1.77	0.94
<b>Impatto</b>	4	1	5	11	6	7	3	12	1	8	2	13	10	3	2	9

Nota: I valori delle classi H, K, P, S, T e V, a causa del basso numero di osservazioni, non sono statisticamente significativi

## LA REGOLAZIONE DELLA SPESA PER FARMACI INNOVATIVI

L'esperienza maturata su scala internazionale nel disegno di politiche volte a garantire l'accesso ai farmaci innovativi, disponibili in crescente misura in ambito oncologico, rappresenta un utile punto di partenza per valutare le prospettive di intervento future su scala nazionale e regionale. A tal riguardo l'esperienza del Regno Unito appare particolarmente interessante (Sullivan, 2011). Con l'intento di eliminare le disparità di accesso ai trattamenti su scala territoriale (*postcode lottery*) il NICE ha adottato una serie di provvedimenti. Inizialmente, il NICE ha applicato criteri di costo-efficacia fissando un limite massimo di 30.000 sterline per QALY per l'approvazione dei nuovi farmaci. Molti dei nuovi farmaci in ambito oncologico finirono pertanto per non essere approvati collocandosi sopra tale soglia.

Le forti critiche conseguenti a tale scelta e il ritardo nell'adozione dei nuovi trattamenti indusse in seguito il NICE a rivedere tali criteri introducendo delle deroghe per i trattamenti di fine vita e varando un nuovo metodo di determinazione del prezzo denominato *value-based pricing*. Un fondo dedicato di 200 milioni di sterline è stato inoltre predisposto per il periodo 2011-2014 su base regionale per garantire l'accesso ai farmaci non rimborsati dal NICE.<sup>5</sup> In seguito nuovi criteri di determinazione del valore del farmaco basati sul riconoscimento del valore innovativo dei trattamenti dovrebbero entrare a regime, specie in relazione ai bisogni di cura insoddisfatti, anche se il ruolo del NICE in questo nuovo scenario non è ancora del tutto chiaro (Kennedy, 2009; Cancer Research UK, 2009; Department of Health, 2010, Sullivan 2011).

Nel frattempo, allo scopo di fornire un *premium price* per i farmaci innovativi (in quanto spesso oggetto di *reference pricing* su scala internazionale) garantendo

---

<sup>5</sup> <http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-questions/cancer-drugs-fund>

nel contempo possibili risparmi in caso di mancata efficacia, nel Regno Unito si sono istituiti schemi di accesso (*Patient Access Schemes* o PAS) in grado di ridurre il costo di transazione e i rischi a carico del sistema sanitario. Tuttavia, l'esperienza maturata nel Regno Unito e in altri paesi tra cui anche l'Italia ha rivelato i notevoli costi amministrativi associati ai PAS che in circa la metà dei casi si traducono in mancati risparmi per mancate richieste di rimborsi (Williamson, 2010). Un'altra problematica associata all'implementazione dei PAS deriva dall'impiego *off-label* dei farmaci oncologici. Tale pratica, risulta ampiamente diffusa in Italia e all'estero tanto che già venti anni fa il General Accounting Office Statunitense calcolava che circa un terzo dei farmaci oncologici era prescritto *off-label* (Sullivan, 2011). Towse et al. (2012) passano in rassegna 60 diversi schemi di rimborso condizionato adottati su scala internazionale, di cui circa la metà sono classificabili come contratti "pay-for-performance". Nei loro lavori, Towse e colleghi identificano cinque principali tipologie di contratti:

1. Un primo gruppo è costituito dagli accordi di gestione del budget attualmente in vigore in Francia, Australia e Nuova Zelanda.
2. Il secondo gruppo è rappresentato dalle politiche di sconto sui prezzi di listino modulate in funzione di parametri predefiniti di costo-efficacia. Rientrano in questa categoria ad esempio gli accordi che definiscono un numero massimo di dosi rimborsate per paziente (es. ranibizumab nel Regno Unito).
3. La terza tipologia di accordi mira a contenere l'incertezza aggregata in merito ai risultati di studi osservazionali finalizzati a rilevare parametri di efficacia (come il costo per QALY) sui quali definire delle soglie per la determinazione del prezzo di rimborso.
4. Una quarta tipologia di schemi è definita in funzione del rischio associato all'efficacia dei trattamenti su base individuale. Questi strumenti presuppongono la capacità di monitorare il tasso di risposta al trattamento dei pazienti. Il sistema di monitoraggio dei farmaci ad alto costo unitamente alla definizione di accordi di condivisione del rischio per i farmaci oncologici attuata in Italia da parte dell'AIFA appartiene a questa tipologia.
5. Infine un'ultima famiglia di accordi include i contratti volti a contenere l'incertezza in merito all'appropriatezza prescrittiva e di impiego dei farmaci. Un esempio in tal senso è costituito dal sistema di contenimento della spesa adottato in Australia.
6. Adamski et al. (2010) riportano una lista dettagliata degli schemi di condivisione del rischio (*risk-sharing*) attualmente in uso su scala internazionale.



## I FARMACI ONCOLOGICI NEL CONTESTO DI *GOVERNANCE* DELLA SPESA FARMACEUTICA ITALIANA

Come si è già argomentato anche con l'ausilio di dati di spesa, i farmaci oncologici si trovano, per le loro caratteristiche, al crocevia delle trasformazioni dei sistemi sanitari di tutti i Paesi a economia e *welfare* sviluppati. Si tratta di prodotti innovativi, a elevato valore terapeutico (spesso la differenza tra il decesso e la sopravvivenza) e altrettanto elevato costo. Il loro utilizzo deve per forza di cose confrontarsi con i problemi di sostenibilità della spesa sanitaria che dappertutto, sia in modelli *beveridgiani* che *bismarkiani*, sia con finanziamento a prevalenza pubblica che privata, diventano sempre più evidenti.

Nel caso dell'Italia, queste difficoltà trovano due fattori di amplificazione, di natura strutturale: da un lato le condizioni della finanza pubblica, sulle quali pesano il debito pubblico tonato al 120% del Pil e la bassa crescita dell'economia; dall'altro, il "cantiere" federalista che si stenta a chiudere (una "transizione strutturale" verrebbe ormai da definirla), e che implica, per la sanità, la mancanza di una *governance* completa responsabile, in particolare su quei capitoli di spesa, come i prodotti oncologici, che avrebbero urgenza di punti di riferimento chiari su come articolare il *trade-off* tra sostenibilità e adeguatezza delle cure.

### *Spesa territoriale e spesa ospedaliera*

Nel corso degli ultimi quindici anni, da quando è stato inaugurato il Patto di Stabilità Interno, l'attenzione del *policy maker* si è concentrata sul capitolo della spesa farmaceutica territoriale, quello che in termini assoluti contava, prima dell'accorpamento dei canali "diretto", "di continuità" e "in nome e per conto", il 13% della spesa sanitaria pubblica a programma. Il tetto del 3% per la spesa farmaceutica ospedaliera è stato per tanto tempo sottovalutato, nascosto nei tariffari dei Drg ospedalieri e accorpato alla spesa sanitaria ospedaliera.

Sul fronte della farmaceutica territoriale, gli interventi messi in atto hanno condotto a una sostanziale stabilizzazione della sua quota sulla spesa sanitaria complessiva, anche se rimangono ampi spazi di miglioramento per quanto riguarda la composizione qualitativa. Resta aperto, per portare un esempio significativo, la questione della riforma della distribuzione al dettaglio, che non solo assorbe molte più risorse di quelle che un assetto aperto e efficiente richiederebbe, ma che, nell'attuale assetto, impedisce anche il corretto funzionamento del *reference pricing* per i farmaci di fascia "A" e delle liste di trasparenza per quelli di fascia "C".

Nel corso del tempo la *governance* della fascia "A" si è comunque evoluta. Alla fine degli anni Novanta, la sovrappeso a consuntivo veniva ripianata con tagli lineari *ex-post* coinvolgenti indifferentemente prodotti *in-patent* e *off-patent*. Poi si è passati a ripiani più selettivi operati attraverso revisioni dei prezzi sul Pronuario Farmaceutico Territoriale. Successivamente, è stato introdotto il *pay-back*, per evitare che i ripiani si ripercuotessero direttamente sui prezzi, e con l'aggiunta di cautele per i farmaci innovativi. Da ultimo, è arrivata la ridefinizione dei tetti di spesa che, sia pure dopo aver accorpato alla voce della distribuzione territoriale quella della distribuzione "diretta", "di continuità" e "in nome e per conto", ha aumentato dal 13% al 13,6% il vincolo sui farmaci utilizzati al di fuori dei Drg, riducendo dal 3% al 2,4% il vincolo sulla spesa farmaceutica che matura all'interno dei Drg. In questa ridefinizione, era sottintesa ancora una sottovalutazione del capitolo di spesa ospedaliera, sia nel valore assoluto iniziale che nel *trend*.<sup>6</sup>

Non è stata, tuttavia, questa l'ultima occasione in cui i tetti sono stati rivisti. Il 13,6 della territoriale è stato, di lì a poco (nel 2010), ridotto a 13,3%, fermo restando il tetto sulla ospedaliera. È stata, però, l'ultima occasione in cui il Legislatore è apparso concentrato sulla *governance* del territorio, trascurando il capi-

---

<sup>6</sup> In valore, i canali della distribuzione "diretta", "di continuità" e "in nome e per conto" non potevano contare per 1/5 dei farmaci impiegati all'interno dei Drg ospedalieri.

tolo “H”. Da allora in poi, infatti, l’atteggiamento sembra essersi invertito, soprattutto perché i dati consuntivi continuano a mostrare una spesa “H” doppia o più che doppia rispetto al tetto programmato in percentuale al finanziamento della spesa sanitaria complessiva cui concorre per via ordinaria lo Stato.

Il Decreto Legge n. 98 del 6 Luglio 2011 (convertito) ha disposto che il ripiano della spesa “H” debba avvenire a carico non più solo delle Regioni, ma anche delle imprese farmaceutiche. Queste ultime dovranno contribuire per una quota non superiore al 35%. Se entro la metà del 2012 questo nuovo criterio di ripiano non sarà messo a punto nei dettagli operativi, i tetti di spesa saranno ridefiniti, questa volta per spostare risorse dalla territoriale alla ospedaliera, in senso inverso rispetto a quello della precedente rimodulazione. In fascia “A” i ripiani avvengono tramite *pay-back* che, come si è già detto, già coinvolgono interamente le imprese farmaceutiche.

A rendere praticabile la riduzione del tetto sulla farmaceutica territoriale dovranno essere realizzati *benchmarking* interregionali che indichino le potenzialità nel controllo della spesa della diffusione dei farmaci equivalenti a minor prezzo tra gli *off-patent*. Dal 2014 in poi, anche la possibilità di avviare la trasformazione da assoluto a selettivo dell’universalismo che oggi ispira tutta la sanità italiana, con l’introduzione sistematica di schemi di copayment sia sulle prestazioni farmaceutiche che su quelle sanitarie in senso lato.

In ordine temporale, il Dl n. 68 2011 rappresenta l’ultimo intervento normativo che appare, però, inadeguato di fronte alle esigenze di *governance*. Di fatto si individuano risorse aggiuntive cui ricorrere per ripianare gli sforamenti in fascia “H”, lasciano il tetto della spesa ospedaliera al 2,4%. Dovremo aspettarci ripiani annuali dell’ordine dei 2,5-3 punti percentuali della spesa sanitaria a programma (3 miliardi all’anno, di cui circa 1 a carico delle imprese)? Con quale capacità di distinguere tra prodotti con caratteristiche differenti? Con quale capacità di non suscitare ripercussioni sul lancio sul mercato italiano di prodotti innovativi, visto che in “H” ci sono comparti, come quello oncologico, dove la maggior parte dei farmaci ha qualità innovative?

Come è accaduto alla fine degli anni Novanta per la farmaceutica territoriale, prima che la sua *governance* iniziasse a evolversi, lo stesso percorso sembra ripetersi adesso per la voce “H”, senza che si riescano a mettere pienamente a frutto le esperienze degli snodi problematici con cui il Legislatore si è già dovuto misurare. Per adesso, almeno a livello di normativa settoriale nazionale, la soluzione è quella di reperire risorse crescenti a ripiano degli sfondamenti di spesa, tra l’altro confondendo spesa e finanziamento della stessa, perché ripianare non significa non spendere, ma individuare fonti di finanziamento della maggiore spesa.

### *Il quadro normativo nazionale a presidio della spesa “H”*

Prima di proporre possibili miglioramenti della *governance* e giustificarne la *ratio*, conviene ripercorrere in sintesi i tratti salienti delle leve che oggi Regioni, Asl e Ao utilizzano per gestire e controllare la spesa “H”.

Al di sotto della cornice nazionale, le iniziative prese dai sottolivelli di governo e di amministrazione stanno già da tempo esercitando una pressione contenitiva che non traspare negli sforamenti di spesa per i quali il Legislatore nazionale definisce le regole di ripiano. È possibile che la spesa potenziale in fascia “H” sia significativamente superiore al 5% del finanziamento a programma della sanità cui concorre per via ordinaria lo Stato.

A questo effetto di sottostima si aggiungono gli effetti distorsivi e le inefficienze delle leve in uso in Regioni, Asl e Ao, che si stanno affermando in maniera sordinata, spesso contraddittoria, senza una sufficiente visione d’insieme su di una tematica che integra direttamente livelli essenziali di assistenza.

Se ci si riflette, è quanto è già avvenuto, sul fronte della fascia A, con i tentativi di modificare i *cluster* di equivalenza alla base del *reference pricing* (bloccati, almeno per adesso, dalla Corte Costituzionale), o con il rafforzamento dei canali alternativi alle farmacie tradizionali.

Entrambe soluzioni per contenere la spesa “A”, adottate in maniera diversa non solo tra regioni ma addirittura tra Asl della stessa Regione.

Nel ripercorrere le leve di gestione e controllo della spesa “H” si possono seguire due percorsi: in senso discendente per livello di governo/amministrazione (dal livello statale, a quello regionale, a quello infra-regionale); e in senso di specificità per tipologia di farmaco, passando delle regole riguardanti tutto il complesso “H” a quelle relative in maniera specifica ai farmaci oncologici cui il presente rapporto è dedicato.

Partendo dal livello di governo/amministrazione più alto, il primo strumento di contenimento della spesa “H” è il tetto del 2,4% con conseguente azione di ripiano. Prima della manovra di Luglio 2011, il ripiano era a carico integrale delle Regioni. Queste avevano l’obbligo di rifinanziare a piè di lista gli sforamenti di spesa, ricercando le risorse all’interno del bilancio regionale (riallocazione tra capitoli), oppure tramite gli aumenti delle aliquote Irpef e Irap, oppure tramite l’applicazione di schemi di compartecipazione ai costi delle prestazioni sanitarie.

Intesa in questi termini generali, la responsabilizzazione della Regione si è rivelata debole. I bilanci regionali, come del resto quello dello Stato, sono caratterizzati da un elevato grado di sclerosi, che rende difficile rimodellarne la struttura per ottimizzare l’allocazione delle risorse secondo nuovi ordini di priorità e di efficienza; tanto più in un Paese, come l’Italia, che viene da una lunga stagione di bassa crescita che ha acuito i problemi di sostenibilità delle finanze pubbliche in tutti i comparti. La leva fiscale regionale è stata utilizzata solo in parte, sia perché limitata a incrementi massimi stabiliti centralmente, sia perché la già elevata pressione fiscale e contributiva ha reso e continua a rendere difficile ulteriori ricarichi sui redditi da lavoro e di impresa. Tra l’altro, per alcuni anni la facoltà di azionare la leva fiscale regionale è stata volutamente sospesa dal Legislatore nazionale, perché confliggente con l’obiettivo di ridurre la pressione fiscale e contributiva a livello Paese. Quanto al *copayment*, se è vero che, dopo la soppressione del *ticket* nazionale sui farmaci “A” nel 2001, quasi tutte le Regioni se ne sono autonomamente ridotate, è vero anche che l’impostazione generale del sistema sanitario continua a caratterizzarsi per l’universalismo assoluto,

mentre per fare della regolazione lato domanda/offerta un valido strumento di controllo della spesa servirebbe un passaggio a una sistematica selettività, applicata anche ai Drg e alle prestazioni incluse nei o accessorie ai Drg. Sempre sul *copayment*, non si possono sottovalutare le resistenze politiche ad una sua applicazione più sistematica, perché si tratta di scelta di rigore responsabile che purtroppo non premia, e che avrebbe bisogno di concordia *bipartizan* per entrare in una *agenda* dei cambiamenti strutturali ineludibili.

La problematicità dei ripiani a carico delle Regioni ha indotto, come si è visto, a estendere il ripiano della sovraspesa “H” anche alle imprese farmaceutiche.

A partire dal consuntivo 2012, le imprese potranno essere chiamate a concorrere in misura non superiore al 35% dello sfioramento. Se non partirà questo nuovo criterio di ripiano, si cercherà spazio nella farmaceutica territoriale, riducendone il tetto programmato e, di conseguenza, chiamando le imprese a ripiani probabilmente più impegnativi in fascia “A”.

### *Le leve di governo di regioni, Asl, Ao*

Se questa è la cornice nazionale, che cosa sta accadendo nei sottolivelli di governo/amministrazione? Le regole nazionali ripianano una spesa che Regioni, Asl e Ao hanno già a loro modo governato, con strumenti che si sono andati sovrapponendo nel tempo senza un vero e proprio disegno, e che adesso compongono un quadro che non solo non fornisce sicurezze di essere all'altezza delle dinamiche di spesa attese nei prossimi anni, ma che già adesso si mostra gravido di inefficienze e distorsioni.

Gli strumenti in uso sono:

- i Prontuari Territoriali;
- i file “F” e le relative regole di compilazione e utilizzo;
- la registrazione dei cicli terapeutici presso l'Aifa (per via telematica);
- gli accordi di risk-sharing tra erogatori pubblici e imprese farmaceutiche.

Di seguito se ne presentano i tratti salienti, con un'attenzione specifica al comparto dei prodotti oncologici. Come premessa, conviene evidenziare che, mano

a mano che ci si sposta dalla legislazione nazionale alla legislazione/regolamentazione regionale o *intra* regionale, il corpo normativo diventa meno chiaro, guidato dalla prassi, spesso sollecitata dalle urgenze di bilancio e diversa anche tra Asl di una stessa Regione o tra Ao di una stessa Asl.

### *I prontuari territoriali*

Per i farmaci “H” non esiste un prontuario unico nazionale. A dire il vero, questo problema non riguarda solo i farmaci “H”. Anche la distribuzione “diretta”, “di continuità” e “in nome e per conto” non hanno un unico prontuario di riferimento. Tre canali che sono stati avviati in maniera autonoma dalle Regioni e sui quali le Regioni hanno deciso di fare affidamento in misura diversa. L’esigenza di una razionalizzazione e di una cornice normativa nazionale sta arrivando *ex-post*, sollecitata dai fatti. Per il comparto dei farmaci “H”, dove ricade la quasi totalità degli oncologici, sta avvenendo la stessa cosa. Anche da questo punto di vista, le vicende che hanno interessato i farmaci territoriali, e gli altri farmaci accomunati ai territoriali e distribuiti secondo i nuovi canali, sono esemplificative di quanto sta accadendo, con qualche anno di ritardo, nel comparto “H”.

Dopo che un farmaco “H” ha ricevuto l’Aic (l’autorizzazione all’immissione in commercio), l’Aifa provvede ad aggiornare il Prontuario Farmaceutico Nazionale dei Farmaci Ospedalieri. Il completamento di questo percorso, tuttavia, non rende il prodotto immediatamente impiegabile nei Drg ospedalieri. Affinché questo avvenga, è necessario il suo recepimento in prontuari di livello inferiore, che possono essere della Regione, di Area Vasta (insieme di più Asl o Ao che si coordinano su alcune funzioni), di Asl o di singola Azienda Ospedaliera. Non c’è nessuna reale motivazione terapeutica e clinica per la fraposizione di prontuari a valenza locale.

Nel momento in cui un farmaco ha superato le valutazioni medico-scientifiche a livello internazionale e/o nazionale, esso dovrebbe diventare disponibile su tutto il territorio nazionale, e il suo impiego deciso sulla base delle esigenze terapeutiche e cliniche del singolo caso soggettivo, così come apprezzabili dal me-

dico ospedaliero, nella scelta supportato e guidato da pratiche di consenso. Sono direttamente toccati diritti di cittadinanza nazionale alle prestazioni Lea, e non può essere accettato che uno stesso farmaco sia utilizzabile in Drg erogati in una Regione, mentre ne resti fuori in qualche altra; o, addirittura, sia ammesso in alcuni ospedali di una stessa Regione, escluso da altri. La contraddizione diviene tanto più forte quando coinvolge farmaci innovativi oncologici, l'accesso tempestivo ai quali può concretamente significare differenze cruciali nella qualità e nell'efficacia delle cure. Perché la sequenza dei prontuari?

I prontuari locali - lo argomentano numerose analisi tra cui una recente del CeRM<sup>7</sup> - sono comparsi e si sono diffusi per due ordini di ragioni.

Da un lato, sono un esempio di elefantiasi e ridondanza della Pubblica Amministrazione. Ad ogni prontuario corrisponde una commissione, che si riunisce con frequenza variabile ma mediamente su archi di tempo lunghi (una/due volte all'anno), e dove siedono normalmente responsabili amministrativi, medici e soprattutto farmacisti. Oltre a esser fonte di spese, come in ogni altro snodo burocratico, le commissioni espongono al rischio che, sulle decisioni se dare o meno il via libera al farmaco, persino punti di vista incidentali che poco o niente hanno a che fare con una valutazione medico-scientifica *super partes* (dalle opinioni etiche sino a preferenze di tipo commerciale, in una zona "grigia" in cui le regole del mercato e della *par condicio* tra produttori e prodotti non sono facili da verificare *ex-post*).

Dall'altro lato, nel tempo i prontuari sono andati assumendo sempre più la funzione del controllo della spesa per via amministrativa; funzione, tra l'altro, perfettamente compatibile con la "legge bronzea" della PA ad accrescere la sua dimensione. Una modalità, questa, rozza e dannosa di compressione della spesa, messa in atto tenendo lontano dai Drg ospedalieri i nuovi farmaci, e scaglionandone l'ingresso mano a mano che si ravvedono nel bilancio le risorse per

---

<sup>7</sup> Cfr. "I farmaci ospedalieri tra Europa, Stato, Regioni e Cittadini", liberamente disponibile su [www.cermlab.it](http://www.cermlab.it).



coprirne i costi. In questo modo le compatibilità economiche sono ricostruite solo fittiziamente, di fatto rallentando, nei vari bacini territoriali, il processo di avanzamento scientifico-tecnologico. Sarebbe una scelta molto più responsabile affrontare il *trade-off* tra sostenibilità e adeguatezza dell'assistenza farmaceutica in maniera trasparente: invece che rinunciare del tutto alle potenzialità terapeutiche dei nuovi prodotti, così negandole a tutti, si dovrebbe tentare di mantenere sempre il più aggiornato possibile il prontuario, nel contempo stabilendo regole di accesso universali selettive.

Questo quadro è ulteriormente complicato dal fatto che la sequenza dei prontuari non è dappertutto la stessa. Quasi tutte le Regioni hanno Prontuari Regionali (qualcuna adotta *tout court* quello nazionale). Non tutte le Asl adottano loro prontuari, e così pure non tutte le Aree Vaste. Tutte le Aziende Ospedaliere hanno il loro prontuario. Un vero e proprio mosaico, all'interno del quale l'unica coerenza che è (ci si augura) garantita è quella per cui nessun prontuario locale può contenere farmaci non già inclusi nel Prontuario Farmaceutico Nazionale di fascia "H". Di per sé, questo stato di fatto è già sufficiente per confermare che il livello essenziale di assistenza farmaceutica ospedaliera non è offerto in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale, e che gli sforamenti di spesa che si registrano in fascia "H" debbono essere intesi come sottostime, perché hanno una natura contabile che non può tenere conto dell'azione di tamponamento svolta attraverso i prontuari.

### *Il (o meglio i) file "F"*

All'interno delle Aziende Ospedaliere, al funzionamento del prontuario si sovrappone quello del cosiddetto *file "F"*. Anche per questo strumento, modalità di funzionamento e finalità operative cambiano da Regione a Regione.

Il *file "F"* è un elenco elettronico dove sono registrati tutti i farmaci ad alto costo - la maggior parte dei quali oncologici - come base dati per monitorare in maniera dettagliata la spesa. Alla sua introduzione, la finalità principale era quella di regolare le compensazioni inter-regionali e infra-regionali per la mobilità dei pazienti, tramite estrazione dei dati relativi ai farmaci utilizzati in Drg a favore

di cittadini residenti al di fuori della Regione o non iscritti nella Asl di pertinenza della struttura ospedaliera.

Poi, nel tempo, il *file* è stato utilizzato anche per la rendicontazione della spesa, per analisi *ex-post* sui profili prescrittivi alla ricerca di *best practice*, per avviare *screening* sugli impieghi e così tentare schemi di responsabilizzazione dei medici, etc.. In realtà, queste ulteriori finalità si sono sinora concretizzate poco. In alcune realtà, il *file* è utilizzato anche in funzione di programmazione, fissando tetti al valore complessivo delle prestazioni registrate o a singoli sottocomparti (seguendo la medesima logica dei tetti aggregati sulla spesa farmaceutica territoriale e su quella ospedaliera).

Resta, tuttavia, prevalente la funzione di compensazione inter e infra-regionale. Un aspetto sintomatico di come sono avvertite e tradotte in *policy* le pressioni della spesa. A prevalere non è la necessità di pervenire a un quadro di *governance* completo e organico, che attraverso l'ottimizzazione dei comportamenti di tutti gli attori costruisca l'assetto migliore a livello Paese.

A prevalere sono necessità più "miopi", come quella di fissare la linea di demarcazione tra la spesa per prestazioni a propri residenti o a propri iscritti, e la spesa di cui chiedere il rimborso ad altre Regioni o ad altre Asl. In tutto ciò, viene sminuito, o del tutto eluso, l'obiettivo di far maturare la capacità di affrontare il *trade-off* tra sostenibilità finanziaria e adeguatezza delle prestazioni sulla base di scelte positive.

Se questo *trade-off* viene sottovalutato oggi, il rischio, di fronte alle proiezioni a medio-lungo termine della spesa sanitaria, è di trovarsi a subirlo nei prossimi anni, con conseguenze negative per le finalità equitative e coesive che sono alla base del Ssn.

Gli indirizzi sul *file* "F" sono stabiliti a livello regionale. La "Commissione Salute", o la "Direzione Generale" che si occupa di diritti di cittadinanza e coesione sociale, o Commissioni *ad hoc* per il *file*, si occupa di definire quali farmaci inserire nel *file* e con quali regole di evidenziazione dei costi. Come per i prontuari, non c'è nessuna garanzia di uniformità dei *file* "F" tra Regioni.

Ai fini della compensazione, alcune Regioni fanno riferimento alla tariffa del Drg in cui il farmaco è utilizzato, chiedendo il rimborso senza distinzione tra il costo del farmaco e il costo delle altre componenti della prestazione. Sempre più Regioni hanno cominciato ad optare per una soluzione diversa, senza dubbio motivata dal fatto che le tariffe dei Drg sono riviste su archi temporali medio-lunghi e nelle variazioni difficilmente si può dar conto dei costi dei farmaci innovativi nel frattempo sopraggiunti.

Molte Regioni hanno scelto, ai fini della compensazione, di tenere distinto il valore del farmaco impiegato nel Drg dalla tariffa dello stesso Drg riferita a tutto il resto delle prestazioni coinvolte. Anche in questo caso, come per i prontuari locali e l'utilizzo del *file "F"*, le strade seguite sono diverse: in alcuni casi il costo del farmaco è valorizzato interamente al di fuori della tariffa Drg; in altri casi è valorizzato solo in parte (di solito al 50% del costo di acquisizione) fuori tariffa. Se il costo del farmaco è valorizzato *extra* Drg, quasi sempre la tariffa Drg è abbattuta, di una percentuale anch'essa scelta a livello regionale e che può arrivare sino al 90% (tanto può pesare il costo di alcuni farmaci oncologici rispetto agli altri costi variabili e fissi coinvolti nella prestazione). Ci sono realtà (come la Liguria) dove la tariffa Drg non viene abbattuta; altre (come la Puglia) dove la tariffa non viene abbattuta solo se la prestazione avviene in regime ambulatoriale.

La differenziazione tra Regioni non si ferma qui. In alcune realtà sono resi del tutto uncompensabili i prodotti somministrati in regime ambulatoriale. Non è chiaro se questa scelta venga posta a garanzia dell'appropriatezza della somministrazione del farmaco in senso lato, o derivi dal fatto che le Regioni debentrici per la mobilità potrebbero rifiutare il pagamento senza sufficienti garanzie che la somministrazione dei farmaci sia avvenuta secondo chiari criteri di appropriatezza.

Questo aspetto richiama l'attenzione su uno snodo sinora ignorato, non solo nel dibattito, ma anche all'interno della Conferenza Stato-Regioni: la compatibilità tra loro delle regole stabilite dalle Regioni. Che cosa stabilisce la Regione?: le regole con cui procederà a chiedere il rimborso alle altre? Oppure le regole con

cui sarà disposta a rimborsare le altre? O si deve sottintendere che i due gruppi di regole siano identici, una sorta di mutuo riconoscimento tra Regioni che andrebbe, tuttavia, avallato esplicitamente da tutti i contraenti?

Le regole per la compensazione stabilite dalla Regione valgono anche nei rapporti tra Asl e tra Ao della stessa Regione. Per adesso non si registrano casi di Asl o Ao che abbiano sovrapposto alle regole regionali del *file* "F" un loro ulteriore filtro.

Tuttavia, se l'*escalation* che si è osservata negli ultimi dieci anni sul fronte dei prontuari territoriali dovesse, sotto la pressione dei costi dei farmaci innovativi (oncologici, salvavita, biotecnologici), scaricarsi anche sugli altri strumenti di controllo oggi in uso, non si può escludere che anche il *file* "F" possa essere coinvolto da quella vera e propria "balcanizzazione" in cui sono caduti i prontuari. Se ciò accadesse, i problemi e le contraddizioni che oggi si rilevano nella compensazione inter-regionale si estenderebbero anche ai rapporti tra Asl di una stessa Regione e persino tra Ao di una stessa Asl.

Se, per adesso, all'interno della stessa Regione, le regole del *file* "F" sono le stesse, non si può però dire che siano le stesse per tutti i cittadini. Molte Regioni differenziano le modalità di compilazione del *file* a seconda che si tratti di cittadini residenti nella Regione o cittadini di altre Regioni. Nel primo caso, il costo del farmaco non viene valorizzato *extra* tariffa del Drg, mentre nel secondo caso sì. Una differenza opinabile per più ragioni: perché la residenza regionale non dovrebbe avere alcun rilievo tariffario su prestazioni integranti livelli essenziali di assistenza; perché, se le tariffe Drg sono ritenute inadatte a dare sufficiente rappresentazione/evidenza del costo del farmaco, una buona prassi di controllo della spesa dovrebbe sempre scorporre il farmaco (come si fanno a ricostruire le tendenze della spesa, le stesse poi da sottoporre a ripiano nazionale?); perché, almeno a un livello teorico, differenti criteri di tariffazione possono veicolare incentivi distorti alla somministrazione dei farmaci, soprattutto quando le scelte, sia dei medici che degli amministratori, si svolgono in presenza di bilanci costantemente sotto pressione.

Incentivi distorti possono generarsi anche per un'altra via. Alcune Regioni differenziano, sempre ai fini del *file* "F", tra prodotti oncologici orali e prodotti oncologici iniettabili. Entrambe le tipologie registrate nel *file*, ma con la differenza che la prima (gli orali) rientra nel tetto di spesa (o nei tetti, complessivo e di sottocomparti) programmato per il *file*, mentre la seconda (gli iniettabili) no (non partecipano al tetto). Quale *ratio* di base conduce a questa scelta? Forse la maggior garanzia di adeguatezza della somministrazione di iniettabili? Opinabile che sia così, perché si tratta in ogni caso di prodotti somministrabili solo in ospedale o struttura equivalente, alla presenza e sotto la responsabilità del medico, e per giunta prodotti disponibili solo presso la farmacia ospedaliera (non commercializzati per altri canali). Come osservato a proposito della diversa tariffazione per Regione di residenza, anche le differenze nella programmazione e nel controllo a seconda della via di somministrazione finiscono per complicare il quadro di spesa.

È possibile che le criticità dei *file* "F" non si esauriscano negli spunti sin qui proposti.

Per avere una rappresentazione dettagliata dell'esistente sarà necessario svolgere dei veri e propri *case study* per tutte le Regioni, in particolare in quelle del Mezzogiorno, dove più deboli sono le basi contabili e statistiche dei Ssr e, nel contempo, più intensa è la mobilità in uscita soprattutto per Drg complessi come quelli che coinvolgono trattamenti antitumorali. Non è la prima volta che la frammentazione della normativa sanitaria pone di fronte all'esigenza di un vero e proprio censimento di quello che accade (così anche per la proliferazione dei prontoai, o per le scelte sulla compartecipazione dei cittadini ai costi).

L'organizzazione del *file* "F" conferma le considerazioni di fondo stimulate dalla analisi della sequenza dei prontoai: un sistema, quello sanitario e farmaceutico, che sta perdendo la sua unità di intenti, per colpa di barriere amministrative e organizzative che, pur muovendo in alcuni casi da esigenze oggettive (il contenimento della spesa, la fissazione di tetti massimi allo spendibile), sono gravide di controeffetti, soprattutto nel medio-lungo periodo. Si pensi, per fare un esempio su tutti, al controllo della spesa per farmaci ad alto costo delle Regioni con maggior mobilità in uscita. Se il *file* "F" delle Regioni che accolgono

mobilità non è “interfacciabile” con quello delle Regioni con mobilità in uscita (per i diversi farmaci coinvolti, o le diverse regole di tariffazione, etc.), come possono mai, queste ultime, avere un controllo pieno dei *trend* della spesa che saranno chiamate a compensare? Servirebbe mettere a punto una piattaforma dialogante che, alla compilazione del file “F” della Regione ospitante faccia corrispondere, in tempo reale, una automatica compilazione del file “F” della Regione di provenienza. I vantaggi sarebbero molteplici, compreso anche un significativo progresso nella comparabilità dei prezzi di acquisto dei farmaci “H” da parte di Asl e Aziende Ospedaliere (uno stesso file conterebbe informazioni sui prezzi e sui volumi di più centri di acquisto).

### *La registrazione dei cicli terapeutici presso l’Aifa*

Il file “F” è, come si è visto, strumento nella potestà regionale. Il suo funzionamento interagisce con quello della registrazione dei cicli terapeutici sul sito *web* istituzionale dell’Aifa<sup>8</sup>. Mentre il file “F” porta traccia di tutti i farmaci ad alto costo così come individuati dalle Commissioni/Direzioni regionali, la registrazione è richiesta dall’Aifa con riferimento all’utilizzo di specifiche tipologie di farmaci, e in particolare i farmaci oncologici ad alto costo.

La registrazione è obbligatoria e preliminare all’avvio del ciclo di terapia. Inoltre, durante lo svolgimento della terapia, i dati sulle somministrazioni del prodotto e sull’evoluzione del paziente devono essere costantemente aggiornati. La base dati serve all’Aifa per verificare l’adeguatezza delle scelte medico-cliniche e per condurre valutazioni comparative sull’efficacia di prodotti oncologici-oncoematologici potenzialmente alternativi (ad esempio, con la medesima indicazione terapeutica).

---

<sup>8</sup> Per inciso, e a ogni buona finalità, si segnala che numerosi medici oncologi riportano di una eccessiva lentezza del sito *web* dell’Aifa, che finisce con assorbire tempo e energie, e impedisce di assimilare le procedure Aifa a componenti normali e necessarie della gestione della terapia.

La registrazione e gli aggiornamenti sono necessari per ottenere l'avallo dell'Aifa alla rimborsabilità del ciclo terapeutico a carico del Ssn. Qui sorgono, almeno apparentemente, alcune possibili fonti di contraddizione, che non possono trovare soluzione solo nella prassi quotidiana prevalente di questa o di quella Regione, ma che andrebbero risolte con un preciso lavoro d'inquadramento normativo e regolatorio:

- Se, alla fine o durante la terapia, l'Aifa sollevasse problemi di adeguatezza o di efficacia, chi sarebbe chiamato a sopportare i costi delle somministrazioni sino ad allora avvenute?;
- Ci sono interconnessioni sistematiche, e soprattutto comuni a tutte le Regioni, Asl, Ao, tra la gestione del *file* "F" e le comunicazioni obbligatorie all'Aifa?; o si tratta di due canali separati e a rischio di confliggere?;
- Le valutazioni sull'adeguatezza delle terapie e sull'efficacia dei farmaci, che l'Aifa porta avanti con il suo *database* alimentato da tutti gli Ospedali, sono coordinate con le linee guida diramate a livello Regione, Asl, Ao al momento degli aggiornamenti dei prontuari territoriali?

Per quanto riguarda il primo interrogativo, la supervisione dell'Aifa appare necessaria, sia per valorizzare al massimo tutta l'informazione dispersa nella varietà della casistica clinica sul territorio nazionale, sia in funzione responsabilizzante i medici oncologici. Una supervisione istituzionale, con *screening* in massa di tutti i dati nazionali, può risultare meno invadente sulla sfera di autonomia del medico che se la medesima funzione è svolta da uffici collocati negli ospedali. Il punto nevralgico è che questo ruolo dell'Aifa può non essere sufficiente, da solo, a conseguire il controllo della spesa. Non è credibile la "minaccia" di negare l'accesso al rimborso pubblico a terapia avviata. Chi dovrebbe sopportare i costi? Il medico?, il paziente?, l'Ao come se avesse un bilancio che poi non si aggrega a quello della Regione e dello Stato?, le imprese? Tutte soluzioni che, almeno se applicate in questa modalità semplicistica, rischiano di prestare il fianco a fenomeni di *moral hazard* (con valutazione negativa dell'Aifa sarebbe possibile non addebitare al bilancio pubblico i costi di farmaci già utilizzati) o di *adverse selection* (il medico, oppure lo stesso paziente, nel timore di essere chiamato a rispondere patrimonialmente, eccede in premura). La verità è che non esistono soluzioni semplici e immuni da distorsioni.

Per quanto riguarda il secondo interrogativo, logica vorrebbe che tutti i farmaci oncologici e emato-oncologici per i quali l'Aifa chiede la registrazione fossero coperti dal *file* "F". È così? Se l'Aifa chiede di avviare la registrazione di un far-

maco, questo entra in automatico nel *file* "F", o bisogna attendere il completamento della procedura burocratica che parte dalla Commissione/Direzione regionale che presiede al *file* "F"? E, allargando la prospettiva, se è già nel *file* "F", le alimentazioni dei due *database* (il *file* e il registro Aifa) sono coerenti e simultanee, sono perfettamente interfacciate?

Per quanto riguarda il terzo interrogativo (diretta conseguenza del secondo), dal momento che il *file* "F" comincia ad essere utilizzato anche per valutazioni comparative sulle prassi terapeutiche e sull'efficacia del singolo farmaco all'interno dei vari percorsi terapeutici in cui può essere inserito<sup>9</sup>, si deve evitare che queste valutazioni vengano svolte separatamente dalle Regioni, addirittura dagli Ospedali, e dall'Aifa.

Si deve evitare il paradosso che una Regione arrivi a maturare, su un tema così complesso, sul quale è la comunità scientifica internazionale a doversi sforzare di pervenire a posizioni di consenso, linee di azione diverse da quelle della Regione confinante; o che addirittura questo paradosso si manifesti all'interno dei confini di una stessa Regione. Né più né meno di quanto già sta avvenendo con i prontuari territoriali, quando le varie Commissioni/Direzioni si riuniscono per decidere il loro aggiornamento e ammettere nei Drg farmaci innovativi.

Questo terzo interrogativo rimanda al funzionamento dell'ultima leva di governo (delle quattro citate in apertura): il *risk-sharing* tra erogatori pubblici e imprese farmaceutiche.

---

<sup>9</sup> Almeno queste sono le direttive che si evincono dai documenti e dalle delibere delle Regioni, che a volte coinvolgono anche gli usi *off-label*.



## *Il risk-sharing*

Attivismo regionale si registra anche su questo possibile aspetto contrattuale dei rapporti tra i Ssr e le imprese farmaceutiche. Il sistema di raccolta dei dati sui farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio predisposto dall'AIFA (ONCO-AIFA) risponde anche alla necessità di raccogliere dati sui risultati terapeutici dei diversi trattamenti al fine di dare attuazione ai contratti di condivisione del rischio e di pagamento condizionato ai risultati sottoscritti con le imprese fornitrici. Negli scorsi anni, sono intervenute delibere di diverse Regioni per dare effettiva attuazione all'obbligo di alimentare la banca dati garantendo una più precisa rilevazione dei comportamenti prescrittivi, degli esiti terapeutici e dei risultati conseguiti grazie all'impiego dei farmaci innovativi in ambito oncologico. In alcune delibere, si individuano anche i responsabili delle procedure, spesso il direttore della farmacia ospedaliera, altre volte i direttori dei reparti dove si prodotto sono utilizzati all'intero dei trattamenti.

La letteratura economica e di farmacoeconomia, e anche le esperienze di Paesi che prima dell'Italia si sono mossi lungo questa strada (il Regno Unito per portare un esempio) mostrano che queste clausole contrattuali possono svolgere un ruolo importante nella ripartizione del rischio di non sufficiente efficacia di prodotti innovativi al lancio. Esse funzionano come una vera e propria garanzia che il produttore fornisce all'acquirente (i Ssr) circa sulle qualità del farmaco. I costi dei trattamenti sono ridotti di una percentuale concordata quando i risultati sono inferiori alle attese; oppure il pagamento è interamente condizionato alla verifica dell'effetto terapeutico annunciato.

La ripartizione del rischio si giustifica anche in base al fatto che dall'impiego di questi prodotti e dalle valutazioni cliniche possono discendere informazioni importanti per il loro perfezionamento (dal potenziamento del *targeting*, al miglioramento delle biocompatibilità, sino alla scoperta di finalità *off-labe* non considerate nelle fasi di sperimentazione e *test*).

Per funzionare, tuttavia, queste due clausole hanno necessità di una valutazione che attesti il grado di efficacia riscontrato, e che sia il più possibile *super partes* e motivata sul piano scientifico, radicata nel consenso degli specialisti e degli e-

sperti internazionali. Le due clausole perdono del tutto rilevanza contrattuale nel momento in cui le valutazioni di efficacia si confondono nei meandri tra Aifa, Regioni, Asl e Ospedali. La domanda è sempre la stessa: quale *enforcement* esse possono mantenere se un Ospedale valuta in senso positivo mentre un altro, a qualche centinaio di chilometri, respinge?

La valutazione di efficacia non è una funzione “federalizzabile”. Se ogni Regione, addirittura ogni centro di spesa, pretende di proporre tesi scientifiche sull’efficacia comparata, questo stato di fatto equivale a trasformare le due clausole di *risk-sharing* e di *payment by result* in una implicita clausola di *bargaining*, da invocare ogni qual volta i programmi di spesa vengono oltrepassati o gli esiti terapeutici non generano gli auspicati risparmi di spesa. Una clausola che, sul piano giuridico, potrebbe addirittura essere dichiarata nulla, se la confusione delle Istituzioni che devono esprimersi sulla sua realizzazione arrivasse a farla percepire come meramente potestativa.

Il sistema dei prontuari, il funzionamento del *file “F”*, e il sistema di monitoraggio dell’Aifa sui prodotti innovativi ad alto costo, andrebbero tutti ripensati in una visione di insieme che, tra gli altri effetti positivi, abbia anche quello di mettere a disposizione di un soggetto istituzionale *super partes*, raccogliendole il più rapidamente possibile da tutto il Paese, tutte le evidenze utili a valutare l’efficacia comparata dei prodotti e l’adeguatezza comparata dei percorsi terapeutici in cui sono impiegati. È la strada che si sta affermando a livello internazionale, ed anche quella che permetterà, in un prossimo futuro, di utilizzare assieme le evidenze provenienti da più Paesi, per valorizzare la più ampia casistica disponibile e supportare scelte condivise da tutti i sistemi sanitari.

## RIEPILOGO E PROPOSTE PER LA *POLICY*

La spesa farmaceutica ospedaliera dovrebbe rispettare il tetto programmatico del 2,4% del finanziamento al sistema sanitario cui concorre ordinariamente lo Stato. Anno per anno, invece, si registrano sforamenti che comportano il superamento del 5% del finanziamento a programma, con sforamenti prossimi ai 3 miliardi di Euro che poi devono essere ripianati. Di fronte ai *trend* di crescita del fabbisogno di farmaci "A", il disallineamento tra programmi e consuntivo va chiuso il prima possibile, se non si vuole correre il rischio di perdere di fatto la capacità di controllare la spesa, sia nel livello che soprattutto nella composizione per tipologia di prodotti e per caratteristiche dei cittadini fruitori. Mediamente, circa 1/3 della spesa per farmaci "H" sorge dai prodotti oncologici, innovativi, ad alta valenza terapeutica e, di conseguenza, ad alto costo.

Sinora il ripiano è stato posto a carico delle Regioni, lasciate libere di reperire le risorse necessarie in altri capitoli del loro bilancio, oppure di intervenire sul *co-payment*, oppure di mettere in atto misure di miglioramento della capacità di controllo della spesa in senso lato. Una eccessiva indeterminatezza negli obblighi di *policy* che, soprattutto in periodi di difficoltà delle finanze pubbliche e di incertezza politica, ha reso insufficiente la responsabilizzazione delle "sole" Regioni, e ha indotto a chiamare a partecipare al ripiano anche le imprese farmaceutiche, per un importo che non potrà superare il 35% dello sfioramento, e secondo regole da mettere a punto entro la metà del 2012. Se le regole non saranno pronte, le risorse per il ripiano saranno ricercate nel comparto dei farmaci territoriali, dove già i ripiani delle sovraspese (lì il tetto è attualmente al 13,3% del programma di finanziamento della sanità) sono a carico integrale delle imprese attraverso il *pay-back*.

Gli sforamenti reali in fascia "H" sono plausibilmente più ampi di quelli su cui si commisura il ripiano. Questi ultimi hanno natura contabile, e non possono tener conto delle leve di contenimento della spesa che Regioni, Asl e Ao hanno nel tempo cominciato a manovrare. Di natura prevalentemente amministrativa

e non regolatoria (nel senso più evoluto del termine), gli strumenti ad oggi utilizzati per il controllo funzionano come “barriere” che bloccano o scaglionano l'utilizzabilità dei farmaci all'interno dei Drg ospedalieri, e così escludono la potenziale fonte di spesa ma ignorando il fabbisogno del cittadino che si sarebbe potuto giovare di trattamenti di miglior qualità.

Il ripiano “H” si svolge a livello aggregato Paese e sui dati contabili, sulla spesa davvero transitata sul conto di tesoreria. Se si tenesse conto del potenziale di spesa (e di fabbisogno) bloccato all'origine dai sottolivelli di governo/amministrazione, con ogni probabilità lo sforamento annuale supererebbe significativamente i 3 miliardi di Euro all'anno. Per avere un termini di paragone, la mobilità interregionale sanitaria vale oggi giorno circa 1 miliardo di Euro all'anno.

Gli strumenti utilizzati per tamponare la spesa sono innanzi tutto i prontuari territoriali, in alcuni casi presenti solo a livello regionale (e condivisi da Asl e Ao), in altri addirittura in sequenza nei livelli regionale, Asl e ospedaliero. Si tratta di elenchi che, nel passaggio dai livelli superiori a quelli inferiori, restringono il numero e la varietà dei farmaci impiegabili nei Drg. La proliferazione dei prontuari è stata oggetto di numerose analisi negli ultimi anni, come una forma distorta e negativa di federalismo. Alla sua base si sono individuati sia le pulsioni alla gigantiasi della Pubblica Amministrazione (ogni prontuario ha una Commissione preposta al suoi aggiornamento), sia, per l'appunto, l'azione di contenimento della spesa per via burocratica.

Ai prontuari si aggiunge il *file* “F”, il supporto informatico, gestito da Commissioni/Direzioni regionali, sul quale deve essere registrato l'utilizzo di farmaci ad alto costo. Il perimetro dei farmaci da includere nel *file* cambia da Regione a Regione. Non sono bene esplicitati i rapporti tra il *file* e i prontuari, ma soprattutto sono i criteri di valorizzazione del costo del farmaco a far sollevare dubbi sia sulla efficacia del controllo della spesa, sia sul rispetto dei diritti di cittadinanza nazionale ai livelli essenziali di assistenza.

In alcune realtà il costo del farmaco è valorizzato *extra* tariffa Drg, perché è di gran lunga la componente più cospicua del costo della prestazione. Solo in al-

cune Regioni, quando questo avviene la corrispondente tariffa Drg è abbattuta di percentuali comprese tra il 50 e il 90%. In molte Regioni, la regola di tariffazione cambia a seconda che la prestazione sia erogata in regime di ricovero ordinario, in *day-hospital*, oppure in ambulatorio; e anche a seconda che la via di somministrazione sia per via orale o per iniezione. Inoltre, spesso si riscontrano indicazioni diverse a seconda che il fruitore sia un residente della Regione o in mobilità da altra Regione. Nel primo caso, il costo del farmaco resta solitamente indifferenziato all'interno della tariffa Drg, mentre nel secondo è posto in evidenza per reclamarne il rimborso in maniera più chiara.

Un assetto, come si intuisce facilmente, troppo frammentato e senza concrete motivazioni. Su tutto sembra prevalere la preoccupazione di esigere rapidamente e senza errori le compensazioni della mobilità, mentre in secondo piano resta l'obiettivo di un controllo complessivo della spesa, in tutte le Regioni e per aggregazione a livello Paese. Inoltre, considerato che il *file "F"* è utilizzato anche in funzione di programmazione della spesa e che molte Regioni gli attribuiscono un tetto complessivo di spesa a volte composto da tetti a sottocomparti, le diverse regole di tariffazione sono a rischio di tradursi in pressioni distorsive sulle scelte dei medico-terapeutiche.

Il funzionamento del *file "F"* si sovrappone a quello della registrazione dei farmaci oncologici e emato-oncologici ad alto costo sul sito dell'Aifa. La registrazione è obbligatoria affinché le terapie possano beneficiare del rimborso a carico del Ssn. La procedura ha due finalità: da un lato permettere un costante controllo (per tutto lo svolgimento della terapia, e anche in corso d'anno) sulle quantità e sulla spesa; dall'altro alimentare una base dati per svolgere le analisi comparative di efficacia, soprattutto con riferimento ai farmaci innovativi al lancio. Come per le relazioni tra prontuari territoriali e *file "F"*, anche in questo caso bisogna segnalare che manca un coordinamento esplicito tra il *file "F"* e strumenti/procedure di registrazione all'Aifa.

Il coordinamento *file "F"* – registro Aifa appare necessario, non solo per una ragione di coerenza interna della *governance* e di piena interfacciabilità di sistemi informativi e di *database*, ma soprattutto perché entrambi gli strumenti sono utilizzati per analisi di comparazione tra prodotti e tra percorsi terapeutici. Due

strumenti diversi nelle mani di due soggetti istituzionali diversi. Infatti anche la Regione, come si evidenzia in alcune recenti delibere, sta tentando di rafforzare le funzioni di *health technology assessment*, utilizzando i dati del file “F” per derivare linee guida per i medici ospedalieri.

Se le valutazioni comparative devono essere di supporto a schemi di *risk-sharing* e di *payment by result* è necessario un coordinamento molto più stretto tra livelli istituzionali e tra banche dati. Anzi, è necessario che tutta la mole di dati provenienti dalla più ampia casistica nazionale venga messa a disposizione di un unico soggetto valutatore, contraddistinto dalle più elevate qualificazioni scientifiche e mediche, e in grado di derivare dai dati evidenze *super partes* e radicate nel consenso specialistico internazionale<sup>10</sup>.

Da dove iniziare per riorganizzare il sistema?

Appare necessario distinguere due piani di intervento: uno riguardante riforme di natura strutturale e sistemica, e per ciò stesso non attuabili nell'immediato; l'altro riguardante strumenti ad applicabilità immediata, per favorire l'approdo dei prodotti ad alto costo nei Drg il più velocemente possibile. Questi strumenti, oltre a funzionare da *liason* con le riforme strutturali, potrebbero poi continuare a rimanere in funzionamento nella misura in cui si proveranno utili e collocabili all'interno del nuovo assetto.

### ***Gli interventi strutturali sistemici***

Il prontuario di fascia “H” dovrebbe essere unico su tutto il territorio nazionale, comprendendo tutti i prodotti che possono essere utilmente impiegati all'interno dei Drg. Le terapie con prodotti ad alto costo, e non solo quelle che si avvalgono di oncologici, dovrebbero essere registrate presso l'Aifa, in modo ta-

---

<sup>10</sup> Rigo di logica vorrebbe anche un passaggio ulteriore: che il *risk-sharing* e il *payment-by-result* si basassero su evidenze condivise a livello internazionale, europeo o addirittura mondiale.

le da permettere la ricostruzione di un quadro integrato dell'evoluzione della spesa e, a consuntivo di ogni anno, un *dataset* completo per analisi retrospettive di adeguatezza della terapie e di efficacia del farmaco. Il file "F" potrebbe diventare lo strumento standardizzato con cui ogni ospedale dialoga con il sistema informativo dell'Aifa, in modo da creare omogeneità tra strumenti utilizzati nei rapporti tra le Regioni e le loro Asl/ Ao e strumenti usati tra Aifa e Regioni.

Il rispetto delle compatibilità di bilancio dovrebbe essere risolto con scelte esplicite, valutabili dai cittadini, alcune comuni a tutte le Regioni (la cornice nazionale), altre adottabili dalle singole Regioni. Tra le prime, sicuramente una profonda riorganizzazione della distribuzione territoriale. Se si abolissero la pianta e i limiti alle catene di farmaci e all'*incorporation*, si libererebbero risorse per oltre 1 miliardo di Euro/anno in fascia "A" e circa 400 milioni/anno in fascia "C" con obbligo di prescrizione, i primi direttamente nel bilancio del Ssn, i secondi nei conti delle famiglie.<sup>11</sup>

Sempre tra le scelte di cornice nazionale, c'è lo snodo della revisione dell'universalismo assoluto, in un duplice senso: di ridisegno del perimetro delle prestazioni essenziali, espellendo quelle marginali e dando centralità alle funzioni cruciali per la salute e la sopravvivenza; e di adozione di schemi di compartecipazione del cittadino ai costi, a seconda delle condizioni economiche e sanitarie sue e della sua famiglia.

Tra le scelte nazionali anche l'implementazione del *reference pricing* sui farmaci ospedalieri, per stimolare la diffusione degli equivalenti più economici tra gli *off-patent* (il working paper ha presentato una valutazione dell'impatto positivo sulla spesa); e anche la centralizzazione delle decisioni sull'esclusione dalle terapie di farmaci ad alto costo di cui non ci sia sufficiente evidenza dei ritorni terapeutici (come già avviene, per esempio, in Inghilterra).

---

<sup>11</sup> Cfr. "Le farmacie nel diritto dell'economia", liberamente disponibile su [www.cermlab.it](http://www.cermlab.it).

Tra le scelte da compiersi a livello regionale: l'aumento dei livelli di compartecipazione al di là dello schema base nazionale; politiche di deospedalizzazione e raccordo socio-sanitario per ottimizzare le risorse e trovare spazio per l'utilizzo dei farmaci innovativi nei Drg; l'aumento automatico della leva fiscale regionale per il ripiano integrale, anno per anno, dei disavanzi del Ssr, come fattore di piena responsabilizzazione di politici e amministratori.

### *Soluzioni adottabili nel breve termine*

Quelle richiamate sopra sono, come è dato osservare, linee di rinnovamento profondo che necessitano di una stagione di riforme, non lunga ma neppure completabile in poco tempo. In attesa che il nuovo assetto maturi, per favorire l'accesso dei farmaci oncologici ad alto potere terapeutico nei Drg, si potrebbero seguire due linee di lavoro.

Da un lato, la possibilità di accantonare in uno specifico fondo una quota proporzionale all'effettivo recupero delle note di credito nel File F (es. campo 15 in Regione Lombardia). In tal modo, le Regioni che ottemperano agli obblighi di compilazione delle schede con maggiore regolarità potrebbero beneficiare direttamente di schemi premiali che consentano l'adozione di nuovi trattamenti terapeutici. Questo meccanismo regolatorio permetterebbe infatti di favorire un più rapido arrivo di nuovi composti, specie laddove i risultati conseguiti con i trattamenti in uso dovesse risultare inferiore alle attese.

Tale schema risulterebbe *incentive compatible*, garantendo alle ASL/AO e alle Regioni che compilano regolarmente le schede margini di spesa ulteriori per la rapida adozione di nuovi trattamenti. Attualmente, i compilatori del registro dei farmaci oncologici rilevano l'onere amministrativo e gestionale dell'adempimento e la mancanza di incentivi ad esso associati (Poidomani et al., 2011). Inoltre, lo schema permetterebbe di sostenere la spesa associata all'arrivo di nuovi composti in parte tramite risparmi conseguenti all'effettiva implementazione dei PAS, fronte sul quale sono necessari rapidi progressi. Infine, occorre che i risultati ottenuti mediante l'impiego di farmaci soggetti a monitoraggio siano condivisi in modo tempestivo e trasparente con le imprese e le altre am-



ministrazioni sanitarie, al fine di favorire la diffusione delle *best-practice* e contrastare eventuali usi impropri di detti farmaci.

Un secondo meccanismo di alimentazione del fondo per i farmaci innovativi ad elevato costo, da affiancarsi a quello descritto al punto precedente, dovrebbe garantire una prima attuazione di meccanismi di *value-based pricing*.

Il fondo per i farmaci innovativi dovrebbe includere infatti tutti i composti innovativi in aree in cui si ritiene persista un forte fabbisogno di nuovi e più efficaci trattamenti. I farmaci che sono ammessi al fondo sono sottoposti a schemi di PAS e di *risk-sharing*. Tali schemi permettono di definire un'adeguata base documentale della costo-efficacia dei composti. Tali risultati andranno in seguito comparati con analoghi indicatori di costo-efficacia degli altri farmaci non inclusi nel fondo. Laddove il margine d'innovatività e costo-efficacia dei nuovi composti dovesse risultare superiore ad una certa soglia occorre favore la ricomposizione della spesa farmaceutica a favore dei farmaci innovativi.

A tal proposito, è possibile definire tetti differenziati per le due tipologie di farmaci in funzione della loro costo-efficacia comparata. Più in generale, come illustrato con la nostra simulazione sui possibili risparmi derivanti da una maggiore concorrenza off-patent nel canale non retail, una ricomposizione della spesa tra farmaci maturi e nuovi farmaci presenta una serie di vantaggi in termini di incentivi alla concorrenza dinamica e permette di ridurre notevolmente le proiezioni di spesa. L'eventuale, ulteriore, espansione della spesa potrebbe in tal modo concentrarsi sui farmaci a valore elevato, attraverso un fondo dedicato e secondo schemi incentivanti come descritto al punto precedente.

La costituzione di un fondo dedicato per i farmaci innovativi, da associarsi alla puntuale rilevazione della costo-efficacia comparata dei trattamenti in relazione ad accordi preventivi di *risk-sharing* con le imprese fornitrici rappresenta uno snodo cruciale per garantire un accesso equo e tempestivo all'innovazione farmaceutica. Tale passaggio comporta la definizione di una visione unitaria nazionale di *value based pricing* dei farmaci. Il fondo dovrebbe essere alimentato attraverso il recupero delle note di credito relative agli accordi in essere e attraverso l'introduzione di prodotti biogenerici e versioni a minor costo dei farmaci

presenti nel prontuario nazionale. La preventiva allocazione di risorse a tale fondo consentirebbe di garantire un tempestivo e omogeneo accesso ai nuovi trattamenti su scala nazionale, da modularsi con schemi premiali per le Regioni e le Aziende Sanitarie che ottemperano puntualmente agli obblighi di rilevazione delle modalità di impiego e dei risultati terapeutici associati ai nuovi trattamenti. Al fondo per i farmaci innovativi potrebbero inoltre essere chiamati a partecipare altri soggetti interessati all'innovazione in campo sanitario quali fondazioni e altri soggetti privati e del terzo settore.

La definizione di quadro organico nazionale per tutti i farmaci innovativi in cui si preveda la costituzione di un fondo alimentato attraverso i risparmi derivanti dalla riduzione della spesa associata ai farmaci per i quali si è riscontrata una minore efficacia comparata rappresenta un passaggio chiave verso un adeguato bilanciamento tra le fondamentali esigenze di rapido, equo e diffuso accesso all'innovazione nel rispetto dei vincoli di spesa.

## NOTE BIBLIOGRAFICHE

- Acemoglu D., Linn J. (2004), "Market Size in Innovation: Theory and Evidence from the Pharmaceutical Industry", *Quarterly Journal of Economics*, **119**(3): 1049-1090.
- Adamski J., Godman B., Ofierska-Sujikowska et al. (2010) "Risk Sharing Agreements for Pharmaceuticals: Potential Considerations and Recommendations for European Payers", *BMC Health Services Research*, **10**, 153.
- Avastin-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/125085s085lbl.pdf>
- Basso F., Cipriani F., Gerzeli S., Aguzzi G. (2009) Impatto clinico, economico e finanziario di Lapatinib nel trattamento del tumore alla mammella metastatico HER2+ in Italia, *Italian Journal of Public Health*, **7**(6), 44-60.
- Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P. et al. (2003), "EUROCARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990-94", *Annals of Oncology*, **14**(Suppl. 5): 1-155.
- Berrino F., De Angelis R., Sant M., Rosso S., Lasota M., Coebergh J., Santaquilani M. (2007), "Survival for Eight Major Cancers and All Cancers Combined for European Adults Diagnosed in 1995-99: Results of the EUROCARE-4 Study", *The Lancet Oncology*, **8**(9): 773-783.
- Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K. et al. (2005), "Effects of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer", *New England Journal of Medicine*, **353**(17):1784-92.
- Bexxar-FDA (2004) [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/125011\\_0024lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/125011_0024lbl.pdf)
- Buldyrev S.V., Growiec J., Pammolli F., Riccaboni M., Stanley H.E. (2007), "The Growth of Business Firms: Facts and Theory", *Journal of the European Economic Association*, **5**(2-3), 574-584.
- Campath-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103948s5065lbl.pdf>
- Cancer Research UK (2009) Cancer Research UK's Submission to Sir Ian Kennedy's Study on Valuing Innovation, Cancer Research UK, April 2009
- Capri S., Levaggi R. (2010) "Shifting the Risk in Pricing and Reimbursement Schemes: A New Model of Risk-Sharing Agreements for Innovative Drugs", *Liuc Papers n. 234, Serie Economia e Impresa* **63**, luglio 2010.
- Castorino N., Sichetti D., Corrado D., Belfiglio M., Romero M., Orsini A., Melena S. (2010) Appropriatelyzza d'uso dei farmaci innovativi in oncologia: Esperienza della Regione Abruzzo, in Istituto Superiore di Sanità, XIX Seminario Nazionale: La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 13 dicembre 2010.
- Coleman M.P. (2006) "New Drugs and Survival: does the Karolinska Report Make Sense?", *Cancer World*, September-October, 26-29.
- Coleman M.P. (2007) "Not Credible: A Subversion of Science by the Pharmaceutical Industry. Commentary on A Global Comparison Regarding Patient Access to Cancer Drugs", *Annals of Oncology*, **18**(9): 1433-5.
- Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F., Lutz J.M., De Angelis R., Capocaccia R. et al. (2008), "Cancer Survival in Five Continents: A Worldwide Population-Based Study (CONCORD)", *The Lancet Oncology*, **9**(8): 730-756.
- Cook J.P., Vernon J.A., Manning R. (2008) Pharmaceutical Risk-Sharing Agreements, *Pharmacoeconomics*, **26**(7), 551-556.
- Cutler D., Deaton A., Lleras-Muney A. (2005), "The Determinants of Mortality", *Journal of Economic Perspectives*, **20**(3): 97-120.
- Danzon P., Wang Y.R., Wang L. (2005), "The Impact of Price Regulation on the Launch Delay of New Drugs: Evidence from 25 Major Markets in the 1990s", *Health Economics*, **14**, 269-292.
- Danzon P.M., Taylor E. (2010) "Drug Pricing and Value in Oncology", *The Oncologist*, **15**(suppl 1), 24-31.
- De Ambrosis P. (2008) Risk sharing e rimborso in base al risultato: Innovazione e sostenibilità economica, *Dialogo sui farmaci*, **5** / 2008, 235-237.
- De Pouvourville G. (2006) Risk-sharing agreements for innovative drugs: A new solution to old problems? *European Journal of Health Economics*, **7**(3), 155-157.
- Deaton, Angus, 2003, "Health, inequality, and economic development," *Journal of Economic Literature*, **41**:113-158.
- Department of Health (2010) A New Value-Based Approach to the Pricing of Branded Medicines – A Consultation, Department of Health, DH122760
- Druker et al. (2006), "Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia", *New England Journal of Medicine*, **355**:2408-2417.
- Erbix-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/125084s046LBL.pdf>
- EUROCARE Working Group (2008), *Pubblicazioni delle studio EUROCARE*, 31 Dicembre 2008; <http://www.eurocare.it>
- Fadda V., Burchini G., Maratea D., Marinai C., Trippoli S., Santarlasci B., Messori A. (2010) Progetto OFF-ONCO Regione Toscana: Sito Web di Monitoraggio delle Prescrizioni degli Off-Label in oncologia, SIFO 2010, 0405.

- Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. (2006), *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*, IARC CancerBase no. 5, version 2.0 IARC, 1 May 2006; <http://www-dep.iarc.fr>
- Fu D., Pammolli F., Buldyrev S.V., Riccaboni M., Matia K., Yamasaki K., Stanley H.E. (2005), "The Growth of Business Firms: Theoretical Framework and Empirical Evidence", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **102**(52), 18801-18806.
- Gatta G., Capocaccia R., Sant M. et al. (2000), "Understanding Variations in Colorectal Cancer Survival in Europe: a EURO-CARE High-Resolution Study" *Gut*; **47**: 533-538.
- Gelijns A., Rosenberg N. (1994), "The Dynamics of Technological Change in Medicine", *Health Affairs*, **3**: 28-46.
- Gleevec-FDA (2002), <http://www.fda.gov/CDER/foi/label/2002/21335s1lbl.pdf>
- Gori S., Di Maio M., Pinto C., Alabiso O. et al. (2010) "Differences in the Availability of New Anti-Cancer Drugs for Italian Patients Treated in Different Regions. Results of Analysis Conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM)", *Tumori*, **96**, 1010-1015.
- Growiec J., Pammolli F., Riccaboni M., Stanley H.E. (2008), "On the Size Distribution of Business Firms", *Economics Letters*, **98**(2), 207-212.
- Herceptin-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103792s5150lbl.pdf>
- Hymer S., Pashigian P. (1962), "Turnover of Firms As a Measure of Market Behavior", *The Review of Economics and Statistics*, **44**(1): 82-87.
- IMS Oncology Analyzer (2008), IMS Oncology, 31 Dicembre 2008, [www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Static%20File/Oncology%20Analyzer.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Static%20File/Oncology%20Analyzer.pdf)
- Iressa-FDA (2003) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/0213991lbl.pdf>
- ISTAT (2012), Rapporto Annuale 2012: La Situazione del Paese, ISTAT, Roma.
- Ixabepilone-FDA (2007) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/0220651lbl.pdf>
- Jommi C., Bartoli S., Otto M. (2008) Analisi delle politiche regionali su accesso a farmaci innovativi. Università Commerciale Luigi Bocconi – CERGAS, 2008.
- Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.S. et al. (2007), "Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer", *New England Journal of Medicine*, **357**(20): 2040-48.
- Jönsson B., Lichtenberg F., Wilking N. (2007) "Reply to 'Not Credible: a Subversion of Science by the Pharmaceutical Industry. Commentary on A Global Comparison Regarding Patient Access to Cancer Drugs' by M. P. Coleman", *Annals of Oncology*, **18**(9): 1585-1587.
- Jönsson B., Wilking N. (2007) "A Global Comparison Regarding Patient Access to Cancer Drugs", *Annals of Oncology*, **18**(Suppl. 3), 1-74.
- Kennedy I. (2009) *Appraising the Value of Innovation and Other Benefits: A Short Study for NICE*, NICE, UK.
- Kolata G., Pollack A. (2008), "Costly Cancer Drug Offers Hope, but Also a Dilemma, New York Times, [www.nytimes.com/2008/07/06/health/06avastin.html?scp=2&sq=cancer%20drug&st=cse](http://www.nytimes.com/2008/07/06/health/06avastin.html?scp=2&sq=cancer%20drug&st=cse), accessed 30 Jan 2009.
- Kyle M.K. (2005), "Pharmaceutical Price Controls and Entry Strategies", *The Review of Economics and Statistics*, **89**(1): 88-99.
- Lapatinib-FDA (2007) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022059s0021lbl.pdf>
- Lichtenberg F. (2005), "Pharmaceutical knowledge-capital accumulation and longevity", in Corrado C., Haltiwanger J., Sichel D. (eds.) *Measuring Capital in the New Economy*, University of Chicago Press, 237-269.
- Lichtenberg F. (2007), "Pharmaceutical Innovation and Cancer Survival: U.S. and International Evidence", paper presented at the ASSA Annual Meeting, Chicago.
- Lichtenberg F. (2003a), "The Impact of New Drug Launches on Longevity: Evidence from Longitudinal Disease-Level Data from 52 Countries, 1982-2001", *NBER Working Paper* n. 9754, <http://www.nber.org/papers/w9754>
- Lichtenberg F. (2003b), "Pharmaceutical Innovation, Mortality Reduction, and Economic Growth" in Murphy K.M. and Topel R.H. (eds.) *Measuring the Gains from Medical Research: an Economic Approach*, University of Chicago Press: 74-109.
- Lichtenberg F. (2004), "The Expanding Pharmaceutical Arsenal in the War on Cancer", *NBER Working Paper* n. 10328, <http://www.nber.org/papers/w10328>
- Lichtenberg F. (2006), Pharmaceutical Innovation and U.S. Cancer Survival in the 1990s: Evidence from Linked SEER-MEDSTAT Data, NBER website: <https://nber15.nber.org/c/2007/fhs07/lichtenberg.pdf>
- Martinella V. (2012) Per i farmaci innovativi prezzi secondo l'efficacia per superare lo scoglio dei prezzi, Corriere della Sera, Salute, Sportello Cancro, 15 gennaio 2012.
- MedDRA (2009), The Medical Dictionary for Regulatory Activities, Northrop Grumman
- Micheli A., Baili P., Mugno E. et al. (2003), "Life Expectancy and Cancer Survival in the EURO-CARE-3 Cancer Registry Areas", *Annals of Oncology*, **14**(Suppl. 5): 28-40.
- mirate al miglioramento delle qualità e dell'appropriatezza; raccomandazione n. 2 marzo 2011: "Uso appropriato dei farmaci oncologici ad alto costo", Giunta Regionale, Deliberazione n. 235 del 04.04.2011.

- Murphy M., Topel R.H. (2003), *Measuring the Gains from Medical Research: An Economic Approach*, University of Chicago Press, Chicago.
- Mylotarg-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021174s020lbl.pdf>
- National Cancer Institute Thesaurus (2009) <http://nciterms.nci.nih.gov>
- Nexavar-FDA (2005) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021923lbl.pdf>
- Nilotinib-FDA (2007) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022068lbl.pdf>
- Nordhaus, William (2002), "The Health of Nations: The Contribution of Improved Health to Living Standards," in Kevin Murphy and Robert Topel, eds., *The Economic Value of Medical Research*, University of Chicago Press, Chicago.
- Pammolli F., Integlia D. (2009) I farmaci ospedalieri tra Europa, Stato, Regioni e cittadini. Federalismo per i cittadini o federalismo di burocrazia? CERM – Competitività, Regolazione, Mercati, Roma, Quaderno n.1, 2009.
- Pammolli F., Magazzini L., Riccaboni M. (2011), "The Productivity Crisis in Pharmaceutical R&D", *Nature Reviews Drug Discovery*, **10**, 428-438.
- Pammolli F., Riccaboni M. (2004), "Market Structure and Drug Innovation", *Health Affairs*, **23**(1): 48-50.
- Pammolli F., Riccaboni M. (2008), *Innovation and Industrial Leadership: Lessons from Pharmaceuticals*, Centre for Transatlantic Studies, John Hopkins University, Washington D.C.
- Poidomani I., Rambaldi A., Zaniboni A. (2011), I contratti d'esito: Il punto di vista dei compilatori, Opinioni a confronto, Quaderni di Farmacoeconomia, 16 novembre 2011, 30-34.
- Ragazzo C. (2009) "Regione Lombardia capo fila nel File F", *Giornale Italiano di Health Technology Assessment*, **2**(3), 119-126.
- Regione Emilia Romagna (2009) La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE: L'esperienza sui farmaci oncologici, Dossier 172-2009, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.
- Regione Piemonte (2011) Attuazione del Piano di Rientro. Appropriatelyzza e razionalizzazione di utilizzo dei farmaci oncologici ed oncoematologici ad alto costo, Regione Piemonte BU24 16.06.2011.
- Regione Umbria (2011) Linee di indirizzo della Rete Oncologica Regionale per l'attuazione di azioni
- Reich M.R. (2000), "The Global Drug Gap", *Science*, **287**: 1978-81.
- Riccaboni M., Pammolli F., Buldyrev S.V., Ponta S., Stanley H.E. (2008), "The Size Variance Relationship of Business Firm Growth Rates", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **105**(50), 19595-19600.
- Riccaboni M. (2008), "Innovation and Cancer Survival in Europe and the United States", Working paper CERM, Rome.
- Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. (2005), "Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma", *New England Journal of Medicine*, **353**(12): 1297-9.
- Rituxan-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103705s5230-s5231lbl.pdf>
- Romond E.H., Perez E.A., et al. (2005), "Trastuzumab Plus Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer", *New England Journal of Medicine*, **353**(16): 1673-1684.
- Russo P., Mennini S., Siviero 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**, 2081-2087.
- SEER Cancer Statistics 1973-2005, <http://seer.cancer.gov/data/index.html>
- Sprycel-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021986lbl.pdf>
- Sullivan R., Peppercorn J., Sikora K., Zalberg J. et al. (2011) "Delivering Affordable Cancer Care in High-Income Countries", *The Lancet Oncology*, **12**(10), 933-980.
- Sutent-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021968lbl.pdf>
- Tarceva-FDA (2005). <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021743s003lbl.pdf>
- Temsirolimus-FDA (2007) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022088lbl.pdf>
- Thomas E.S., Gomez H.L., Rubi K.L. et al. (2007), "Ixabepilone plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing after Anthracycline and Taxane Treatment", *Journal of Clinical Oncology*, **25**(33), 5210-17.
- Thomson Micromedex (2009) <http://www.micromedex.com/>
- Tigue C.C., Fitzner K.A., Alkhatib M., Schmid E., Bennett C.L. (2007), "The Value of Innovation: The Economics of Targeted Drugs for Cancer", *Targeted Oncology*, **2**: 113-119.
- Towse A., Garrison L., Ruth Puig-Peiró (2012) The Use of Pay-for-Performance for Drugs: Can It Improve Incentives for Innovation? Office of Health Economics, Occasional paper 12/01, London.
- Towse A., Garrison L.P. (2010) Can't Get No Satisfaction? Will Pay for Performance Help Toward an Economic Framework for Understanding Performance-Based Risk-Sharing Agreements for Innovative Medical Products, *Pharmacoeconomics*, **28**(2), 93-102.
- Vectibix-FDA (2006) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/125147lbl.pdf>
- Velcade-FDA (2006). <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021602s010lbl.pdf>

Verdecchia A., Francisci S., Brenner H., Gatta G., Micheli A., Mangone L., Kunkler I. et al. (2007), "Recent Cancer Survival in Europe: A 2000-02 Period Analysis of EURO-CARE-4 Data", *The Lancet Oncology*, **8**(9): 784-796.

Von Plessen C., Strand T.-E., Wentzel-Larsen T., Omenaas E., Wilking N., Sundstrøm S., Sörensen S. (2008), "Effectiveness of Third-Generation Chemotherapy on the Survival of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A National Study", *Thorax*, **63**: 866-871.

Williamson S. (2010) "Patient Access Schemes for High-Cost Cancer Medicines", *Lancet Oncology*, **11**(2), 111-112.

Wilking N, Jönsson B. (2005) *A Pan-European Comparison Regarding Patient Access to Cancer Drugs*, Stockholm, Sweden, Karolinska Institutet and Stockholm School of Economics, 7 September 2005.

Wilking N., Jönsson B., Högberg D. (2009), *Comparator Report on Patient Access to Cancer Drugs in Europe*, <http://www.comparatorreports.se>

Zevalin-FDA (2006) [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/125019\\_0092lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/125019_0092lbl.pdf)

## SCHEDA: LA REGOLAZIONE DELLA SPESA PER FARMACI INNOVATIVI IN ITALIA

In Italia, con lo scopo di garantire l'appropriatezza delle prescrizioni di farmaci ad alto costo, l'AIFA in collaborazione con l'Associazione Italiana di Oncologia Medica pubblica dal 2006 il registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio.<sup>12</sup> Il registro ha lo scopo di definire le condizioni all'accesso e all'uso dell'innovazione fornendo nel contempo un'utile base documentale sulla efficacia e sicurezza dei farmaci. Il registro rappresenta inoltre la base di riferimento per l'implementazione di schemi di rimborso in base al risultato (De Ambrosis, 2008; Capri e Levaggi 2010; Martinella, 2012):

- *cost-sharing*: sconto sul prezzo per i primi cicli per tutti i pazienti e/o sul proseguimento delle terapie;
- *risk sharing*: sconto sul prezzo dei farmaci utilizzati per pazienti non-responder alla prima rivalutazione;
- *payment by results*: rimborso totale per i primi cicli per pazienti non responder alla prima valutazione.

Il pieno rispetto delle procedure e la corretta e tempestiva compilazione delle schede da parte degli operatori sanitari è pertanto necessario al fine di conseguire tali risultati. Occorre inoltre gestire la prescrizione dei farmaci *off-label*. A tal proposito si presentano una serie di problematiche, come si evince dall'analisi della letteratura:

- a) Regione Piemonte: nei criteri di attuazione del piano di rientro della Regione Piemonte per il 2011 si dichiara che: "Dal confronto tra i dati inseriti nel Registro AIFA e quanto effettivamente erogato (tracciato della distribuzione diretta, file F) si evidenzia come in Regione Piemonte, per i farmaci in questione, la pratica della compilazione del Registro

---

<sup>12</sup> [http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/info\\_generali.htm](http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/info_generali.htm)

AIFA non risulti ancora adeguatamente conosciuta e praticata, con effetti negativi in termini di recupero di costi in caso di obiettivi terapeutici non raggiunti. Un'ulteriore criticità è costituita dall'estesa prescrivibilità ammessa in Piemonte per questi farmaci, elemento questo che determina maggiore rischio di inappropriatelyzza e dispersione nella preparazione delle terapie antitumorali, con conseguente aumento dei costi.”

- b) Uno studio condotto in Regione Abruzzo (Castorino et al., 2010) rivela come i farmaci oncologici innovativi sono stati utilizzati per indicazioni on-label nel 60,8% (649/1.068): 44,7% per indicazioni approvate ma non monitorate nel registro Onco-AIFA e 16,1% in accordo alla legge 648/96. Il restante 39,2% (419/1.068) ha ricevuto questi farmaci in condizioni off-label. L'uso off-label è risultato più frequente per: bevacizumab (86,7%; 130/150), cetuximab (71,2%; 47/66), erlotinib (64,7%; 11/17), sunitinib (60%; 3/5), rituximab (43,5%; 10/23).
- c) Nel 2005 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha predisposto il monitoraggio dei farmaci oncologici innovativi in regime di Servizio Sanitario Nazionale (Registro Onco-AIFA) allo scopo di garantirne l'appropriatezza d'uso, anche ai fini della rimborsabilità, e di valutarne il profilo di sicurezza. Il registro consente di monitorare i pazienti che assumono tali farmaci secondo le indicazioni autorizzate. Di fatto nella pratica clinica quotidiana, in particolar modo in oncologia, tali farmaci sono utilizzati anche in/per condizioni diverse da quelle autorizzate che ancor più è necessario rilevare e monitorare ai fini dell'appropriatezza prescrittiva. Ciò considerato il Servizio di Assistenza Farmaceutica della Regione Abruzzo ha realizzato il progetto PROMOFIA\_Oncologici, per implementare il registro Onco-AIFA e per valutare nella normale pratica clinica tutti gli usi dei farmaci oncologici innovativi. Simili iniziative sono state promosse in altre regioni, con il registro OFF-ONCO Toscana (Fadda et al., 2010). In Regione Veneto si era provveduto ad istituire un fondo specifico per i farmaci oncologici innovativi ad elevato costo.<sup>13</sup> L'accesso al fondo vincolato era possibile solo previa registrazione dei dati in uno specifico applicativo informatico, da predisporre nell'intranet regionale. Per identificare il valore da attribuire al fondo, si è fatto ricorso all'analisi dei dati provenienti dai flussi informativi regionali per l'anno 2006, con i movimenti di scarico a centro di costo ospedalieri. Su quella base annua, i FAC avevano rappresentato un valore di circa 41 milioni di euro, tra cui quelli definibili come off-label non superavano il 15%, che in proiezione regionale rappresentavano un valore di circa 6 milioni di euro. Ai fini della costituzione del fondo, gli organismi regionali hanno deciso di attribuire al 2008 l'intero valore rilevato per il 2006 in regime di day-hospital, compresi i pazienti non residenti

<sup>13</sup> [http://www.regione.veneto.it/NR/rdonlyres/D2976425-1473-44D5-8F72-CE36CADEE767/0/DGR\\_4051\\_2007.pdf](http://www.regione.veneto.it/NR/rdonlyres/D2976425-1473-44D5-8F72-CE36CADEE767/0/DGR_4051_2007.pdf)



nel Veneto, tenuto conto che i costi sostenuti per questi ultimi e gli off-label "evitati" sarebbero stati riassorbiti dagli incrementi di spesa per l'anno 2007-08. Una successiva deliberazione (DGR 4051 dell'11 dicembre 2007) ha di fatto approvato, con decorrenza dal 1° gennaio 2008, la costituzione del fondo regionale per i FAC per l'ammontare di 41 milioni di euro per l'anno 2008, all'interno delle risorse stanziare annualmente per l'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza. In particolare il fondo fu costituito sottraendo alle quote capitarie delle Aziende ULSS territoriali una quota proporzionale al numero di abitanti, corretta per l'età degli assistiti. Le Aziende sanitarie (comprese le tre Aziende ospedaliere autonome del Veneto) furono autorizzate, dal 1° gennaio 2008, ad accedere al fondo per il 100% del valore dei FAC somministrati ai cittadini residenti nella Regione, a condizione che l'erogazione avvenisse in regime ambulatoriale, previa emissione di un tracciato di File F, generato dall'applicativo "ad hoc" del sistema informativo regionale. Quest'ultimo garantiva che i trattamenti rispondano "a priori" ai criteri di appropriatezza degli schemi terapeutici proposti dalle Società scientifiche e convalidati dalla CT regionale. A partire da quest'anno tuttavia, la Giunta Regionale ha deliberato di far confluire il Fondo regionale dei farmaci oncologici ad alto costo (SIRFAC) di cui alla DGR 4051/2007 nel finanziamento assegnato per l'Assistenza Ospedaliera<sup>14</sup> in considerazione del fatto che per nessuna altra categoria farmacologica è previsto un fondo dedicato, anche nel caso in cui essa presenti un impatto rilevante per la spesa farmaceutica regionale. Posto che tale delibera appare corretta qualora un fondo presenti caratteristiche di eccezionalità su base territoriale e/o di categoria farmacologica, riteniamo che tale posizione debba essere superata attraverso la definizione di quadro organico nazionale per tutti i farmaci innovativi alimentato attraverso associato ai risparmi ottenuti attraverso una riduzione della spesa associata ai farmaci per i quali si è riscontrata una minore efficacia comparata.

### *L'attuale quadro di regolazione della spesa per farmaci innovativi ad alto costo a livello regionale*

Russo et al. (2010) stimano che occorrono in media 2.3 anni tra l'approvazione da parte dell'EMA e l'accesso alle cure da parte dei pazienti nelle diverse regioni italiane. I farmaci per i quali sono presenti accordi di *risk-sharing* mostrano tempi di accesso più ridotti mentre prezzi o stime di impatto economico supe-

---

<sup>14</sup> <http://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=238115>

riori implicano un ritardo nell'accesso. Nel medesimo studio Russo e colleghi mostrano come l'accesso ai farmaci oncologici innovativi presenti forti disparità tra regioni. La percentuale di farmaci per i quali i pazienti hanno stabilmente accesso varia infatti dal 85,7% della Campania e Friuli V.G. a meno del 50% in Trentino, Valle d'Aosta, Molise e Sardegna. In uno studio simile, avente per oggetto otto trattamenti oncologici approvati dall'AIMA entro aprile 2009, Gori et al. (2010) mostrano come 5 di essi sono presenti senza restrizioni in tutti i formulari regionali mentre altri 3 farmaci (cetuximab, sorafenib e pemetrexed) presentano restrizioni in alcune regioni. La forte variabilità regionale delle politiche che influenzano l'accesso ai farmaci innovativi è confermata dai risultati dello studio condotto da Jommi et al. (2008) per il CERGAS-Bocconi. Tale eterogeneità si manifesta in particolare per quel che attiene il grado di accentramento dei livelli di gestione dei prontuari, la composizione della commissione terapeutica regionale e i criteri di valutazione dei farmaci. L'inserimento dei farmaci nel prontuario regionale non garantisce tuttavia che si disponga delle risorse per il finanziamento dei farmaci innovativi ad alto costo. Per i farmaci finanziati a tariffa occorre che le tariffe riconoscano il costo dei nuovi farmaci mentre per gli altri usi occorre predisporre meccanismi alternativi di finanziamento.

Un sistema di finanziamento extra-tariffa è rappresentato dal File F a cui in alcune regioni si agganciano dei budget dedicati e dei sistemi di controllo e rendicontazione dell'utilizzo dei farmaci. In molti contesti regionali il File F è divenuto pertanto uno strumento di definizione del budget ex-ante per la definizione di un tetto massimo di incremento della spesa rendicontata per ogni ASL e AO. Un esempio in tal senso è rappresentato dalla Regione Lombardia a seguito dell'entrata in vigore del DGR 4239/2007 e successive deliberazioni (Ragazzo, 2009).

A tal proposito la Deliberazione n. IX/2057 del 28.07.2011 dispone che: "all'interno dell'attuale quadro normativo nazionale e nei limiti della complessiva compatibilità di sistema e del rispetto del tetto complessivo del 2,4% previsto per la farmaceutica ospedaliera per quanto riguarda il File F, riferito ai cittadini lombardi (tipologie 1-5, 7-10 e 14), considerati i bisogni assistenziali sia in termini di incidenza epidemiologica che di scelta terapeutica appropriata, per l'anno 2011 sono assegnate risorse pari all'importo sostenuto nell'anno 2010,

con un incremento massimo di sistema fino al 7% su base dati omogenea, a cui dovrà essere sottratto l'importo della tipologia 15, di cui alle note di credito relative al risk-sharing con conseguente riduzione dei relativi costi sostenuti nell'anno di competenza". Le regole 2012 prevedono, all'interno dell'attuale quadro normativo nazionale e nei limiti della complessiva compatibilità di sistema e del rispetto del tetto complessivo del 2,4% previsto per la farmaceutica ospedaliera, per quanto riguarda il File F, riferito ai cittadini lombardi (tipologie 1-5, 7-10 e 14) una crescita del 9% rispetto al 2011, a cui dovrà essere sottratto l'importo della tipologia 15, di cui alle note di credito relative al risk-sharing con conseguente riduzione dei relativi costi sostenuti nell'anno di competenza. Inoltre, fatto salvo l'incremento massimo di sistema di cui sopra, nessun soggetto erogatore nel 2012 potrà incrementare di più del 12% le richieste di rimborso per le predette voci di File F rispetto al 2011. Questo significa inevitabilmente operare delle scelte di appropriatezza e se possibile riallocazione di risorse, su un capitolo di spesa che ormai arriva a valori pari a oltre 1/3 della spesa farmaceutica totale.

Si distinguono tre tipologie di farmaci:

- i Farmaci oncologici ad alto costo orali sottoposti a monitoraggio AIFA sono prescritti dall'oncologo (o da chi autorizzato) che ha accesso al monitoraggio AIFA e vengono dispensati dalla Farmacia Ospedaliera del centro proscrittore per un massimo di due mesi di trattamento e rendicontati in File F. Le ASL hanno come obiettivo il controllo del 85% delle prestazioni/erogazione dei farmaci oncologici con scheda AIFA indipendentemente dalla tipologia di rendicontazione 1, 2 o 5 se sottoposti a risk sharing, l'eventuale nota di credito viene rendicontata in File F 15. I farmaci rientrano nel tetto di spesa per il File F
- I farmaci oncologici ad alto costo iniettabili (anche se non in monitoraggio AIFA) e comunque somministrabili in regime di day hospital sono presenti in un elenco aggiornato almeno una volta all'anno dalla DG sanità. L'elenco comprende un numero variabile di farmaci ( attualmente 13 ) per i quali è prevista la remunerazione di un DRG 410J (circa 40 euro) e la rendicontazione dei farmaci a pie di lista in File F 5. Stessa regola vigente per il DRG 410J varrà per il 2012 per i pacchetti ambulatoriali di Chemioterapia previsti per i MAC (macroattività ambulatoriale complessa ). Le ASL sono tenute al monitoraggio e controllo della quasi totalità delle prescrizioni dei farmaci rendicontati in File F 5 Se sottoposti a Risk Sharing , l'eventuale nota di credito viene rendicontata in File F 15. I farmaci rientrano nel tetto di spesa per il File F.

- I farmaci oncologici ad alto costo iniettabili somministrati in regime di ricovero sono forniti dalla farmacia ospedaliera e rientrano nel costo del DRG ospedaliero per la patologia. In questo caso I farmaci non rientrano nel tetto di spesa per il File F e non sono rimborsati a piè di lista.

I Farmaci somministrati o dispensati a cittadini non lombardi non concorrono al tetto del File F. La Direzione Generale Sanita' di Regione Lombardia delibera sulla questione, gli ospedali di grandi dimensioni hanno uffici amministrativi competenti per File F, le ASL hanno funzioni di monitoraggio e controllo. Per quanto riguarda la rendicontazione : Gli uffici ospedalieri inoltrano tramite SISS i record in Regione; Tramite Lombardia Informatica Reg Lombardia amministra i dati; Regione Lombardia da mandato alle ASL di Pagare alle strutture la spesa di FILE F; I controlli si muovono indipendentemente e con tempi diversi dalle rendicontazioni; Eventualmente le "inappropriatezze" vengono trattenute.

In Veneto esiste un sistema di rimborso tramite File F per un elenco di 11 farmaci ospedalieri somministrati in regime ambulatoriale: Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab, Pemetrexed, Oxaliplatino, Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan, Bortezomib, Alentuzumab ed il Cetuximab. Con DGR 4051 del 2007 viene fissato un tetto per tali farmaci di 41 milioni di euro aggiornato per l'anno 2011 a 43 milioni. La commissione fondo oncologici e la commissione oncologica regionale nominate con la precedente coalizione politica, attualmente non sembrano essere operative. Il SIRFAC (sistema informativo farmaci oncologici ad alto costo) per cui i clinici usano una scheda informatizzata dei farmaci ad alto costo.

Le schede SIRFAC sono state praticamente abbandonate nell'anno 2011 e per quanto riguarda il tetto dei 43 milioni diciamo che ogni ASL e AO cerca di far rispettare i budget imposti alla farmacia interna ed ai reparti. Con il supporto della dr.ssa Scroccaro la regione vuole creare un sistema di appropriatezza e di controllo costi dei farmaci oncologici utilizzando la piattaforma Cineca del registro Aifa (anche per i farmaci per cui non è prevista la scheda aifa). La regione ha chiesto di nominare un farmacista per asl/ao responsabile del controllo dei vari risk sharing, cost sharing e payment by result che periodicamente invierà in regione le schede compilate e inviate al rimborso da parte delle aziende farmaceutiche.

In Friuli Venezia Giulia non esiste mobilità intraregionale per cui alle asl/ao viene assegnato un budget sulla base dello storico. Nella mobilità extraregionale un nuovo farmaco per ottenere il rimborso tramite file F deve essere inserito in un elenco informatico regionale (detto ex siasa). Nell'anno 2011 è che il budget è stato assegnato per area vasta cercando di far dialogare le asl (enti pagatori) e le ao erogatrici di servizi, all'interno della stessa area vasta.

In Piemonte in materia di modalità di dispensazione e rendicontazione dei Farmaci oncologici si sono assunte le seguenti delibere in ordine cronologico:

- marzo 2010: DGR riguardante la tariffazione dell'attività di day hospital con l'uso di farmaci ad alto costo: si stabilisce che la procedura di compensazione interregionale approvata dalla Commissione Salute sia adottata anche per la compensazione intraregionale tra le ASR piemontesi a partire dal 1 gennaio 2010. Viene incaricata la Direzione Regionale Sanità di costituire un elenco regionale di farmaci ad alto costo, in aggiunta a quelli già specificati dalla Commissione Salute, che siano valorizzabili al 100% nella mobilità intraregionale (File F) con contestuale abbattimento del 90% della tariffa drg 410 del day-hospital oncologico. Si prevede di utilizzare tale procedura anche per altre tipologie di prestazioni farmacologiche in DH e si incarica la Direzione Sanità Regionale di gestire eventuali futuri aggiornamenti dell'elenco dei farmaci ad alto costo, anche non oncologici. La Direzione Sanità, in collaborazione con l'Aress, è anche responsabile delle verifiche di appropriatezza d'uso di tali farmaci. Non sono stati pubblicati al momento aggiornamenti.
- Febbraio e Marzo 2011: DRG e Determina riguardanti appropriatezza e razionalizzazione (centralizzazione) di utilizzo dei FAC (farmaci alto costo). Si evidenzia come la spesa farmaceutica ospedaliera regionale sia determinata per circa 1/3 dai farmaci oncologici/innovativi (115MLN euro nell'anno 2010). Si evidenzia altresì come, dal confronto tra i dati inseriti nel registro AIFA e quanto effettivamente erogato (distribuzione diretta, file F) in Regione Piemonte, per i farmaci in questione, non ci sia un'ottimale corrispondenza, evidenziando quindi una compilazione del Registro AIFA non adeguata. Si evidenzia infine come vi sia in Regione un'estesa prescrivibilità ammessa che genera rischio di inappropriata e dispersione delle preparazioni antitumorali, con conseguente aumento dei costi. Si delibera quindi: di consentire la dispensazione dei FAC soggetti a Registro AIFA alle farmacie ospedaliere solo previa verifica dell'effettiva registrazione dei trattamenti, tramite inserimento nella cartella clinica del paziente di una copia della scheda di monitoraggio; di incaricare le farmacie ospedaliere di trasmettere alla Direzione Sanità i dati semestrali dei rimborsi richiesti ad AIFA per tali farmaci; di istituire una commissione regionale che individui i centri regionali abilitati alla prescri-

zione dei farmaci oncologici e oncoematologici con Registro AIFA e definisca obiettivi mirati alla riduzione dell'inappropriatezza.

- Aprile 2011: DRG riguardante la costituzione della Commissione per l'appropriatezza prescrittiva e di utilizzo dei Farmaci oncologici ad alto costo..
- Luglio 2011: Circolare applicativa dei provvedimenti regionali per l'appropriatezza e la razionalizzazione dei farmaci oncologici: si evidenzia come i farmaci soggetti a monitoraggio AIFA debbano essere erogati esclusivamente dalle farmacie ospedaliere dei centri prescrittori previa verifica dell'effettiva registrazione dei trattamenti. Per l'erogazione dei farmaci in questione deve essere sempre prodotto il Piano Terapeutico con i dati anagrafici del paziente per lo scarico in File F.
- dal 1 ottobre 2011 sono abilitati alla prescrizione dei farmaci oncologici ed oncoematologici ad alto costo con obbligo di Registro AIFA le seguenti tipologie di strutture: strutture semplici di oncologia medica e/o ematologia; strutture complesse di oncologia medica e/o ematologia; altre strutture previa comunicazione alla direzione regionale sanità. Le FO devono trasmettere alla Direzione Sanità i dati semestrali dei rimborsi richiesti ad AIFA. Eventuali usi OFF LABEL sono permessi solo ad personam se autorizzati dalla Commissione Farmaceutica Interna

In Emilia Romagna si è deciso di ammettere una compensabilità parziale del costo sostenuto, individuata in via sperimentale, per l'anno 2007, nel 50 % del costo d'acquisto, in considerazione che il sistema di remunerazione dei ricoveri copre parte del costo dei seguenti farmaci: Bevacizumab, Cetuximab, Ibritumomab Tiuxetano, Trastuzumab, Bortezomib, Pemetrexed, Rituximab, Alentuzumab, Fulvestrant, Oxaliplatino, Docetaxel. L'aggiornamento periodico dei farmaci sarà curato dalla commissione oncologica regionale. In caso di utilizzo in regime ambulatoriale, non sarà possibile compensare questo set di farmaci. In particolare le nuove regole valgono per la mobilità infraregionale: si introduce la possibilità di compensare un set limitato di farmaci innovativi oncologici ed ematologici ad elevato costo (regime di fornitura OSP1), erogati in regime di ricovero.

Per tali farmaci si propone, in via sperimentale per l'anno 2007, una compensabilità pari al 50 % del costo sostenuto per l'acquisto. E' ribadito il principio secondo cui, per i farmaci somministrati in regime di ricovero, non può essere richiesto nessun rimborso: questo set di farmaci rappresenta un'eccezione giustificata dalla tipologia di farmaco e dall'entità del costo. Questi farmaci non potranno essere compensati se utilizzati in regime ambulatoriale. La soluzione

proposta, ai soli fini della transazione economica tra Aziende Sanitarie, è considerata provvisoria intanto che si mettono in campo azioni per le opportune valutazioni sull'uso di tali farmaci; a questo scopo sarà coinvolta anche la Commissione oncologica regionale.

**Tabella 7. Schemi regionali di rimborso di farmaci oncologici ad alto costo**

REGIONI	Rimborso oncologici H Osp ad alto Costo.	Elenco Farmaci
Valle D'A.	Per la mobilità interregionale viene applicato il TU. Non c'è compensazione intraregionale.	
Piemonte	100% costo del farmaco + tariffa Day Hospital ridotta del 90%	<i>Rituximab –Trastuzumab –Cetuximab –Bevacizumab –Pemetrexed – Docetaxel –Bortezomib –Ibritumomab tiuxetano - Alemtuzumab -Oxaliplatino - Tamsirolimus - Nelarabina - Panitumumab</i>
Lombardia	File F (tipologia 5) + tariffa Infusione in DH 44€	<i>Rituximab –Trastuzumab –Cetuximab –Bevacizumab –Pemetrexed – Bortezomib –Ibritumomab tiuxetano - Fotemustina - Alemtuzumab - Tamsirolimus - Nelarabina - Panitumumab - Azacitidina - Trabectedina</i>
Veneto	100% del costo del farmaco attraverso compilazione schede Sirfac	<i>Rituximab – Trastuzumab –Bevacizumab –Pemetrexed –Oxaliplatino – Docetaxel –Paclitaxel –Irinotecan –Bortezomib –Fulvestrant –Alemtuzumab - Cetuximab</i>
Friuli	DRG	
Liguria	100% costo Farmaco + Tariffa Day Hospital	<i>Tutti gli Anti Blastici EV</i>
Emilia Romagna	File F 50% + DRG DH	<i>Pemetrexed –docetaxel –trastuzumab –oxaliplatino –cetuximab – bevacizumab –ibritumomab –rituximab –alentuzumab -bortezomib -</i>
Toscana	DRG	
Marche	File F + tariffa Day Hospital ridotta 90%	<i>Pemetrexed –docetaxel –trastuzumab –oxaliplatino –cetuximab – bevacizumab –ibritumomab –rituximab –alemtuzumab -bortezomib-nelarabina tamsirolimus- panitumumab</i>
Umbria	100% costo del farmaco + tariffa Day Hospital ridotta 90% oppure 100% costo del farmaco + tariffa ambulatoriale	<i>Rituximab –Trastuzumab –Cetuximab –Bevacizumab –Pemetrexed – Docetaxel –Bortezomib –Ibritumomab tiuxetano - Alemtuzumab -Oxaliplatino - Tamsirolimus - Nelarabina - Panitumumab</i>
Lazio	File F + DRG DH ridotta del 90% o tariffa ambulatoriale intera (DCA 50/10)	<i>Bevacizumab, Cetuximab, Ibritumomab, Trastuzumab, Bortezomid, Pemetrexed, Oxaliplatino, Rituximab, Alemtuzumab, Docetaxel, Nelarabina, Tamsirolimus, Panitumumab;</i> <i>Per le case di cura accreditate i farmaci della lista sono forniti dall'Azienda Sanitaria Locale competente territorialmente, la quale a sua volta provvederà a rendicontarli nel File F</i>
Abruzzo	DRG, per la mobilità interregionale viene applicato il TU	
Molise	File F + DRG DH ritotta del 90% o tariffa ambulatoriale intera (DCA 20/10)	<i>Rituximab –Trastuzumab –Cetuximab –Bevacizumab –Pemetrexed – Docetaxel –Bortezomib –Ibritumomab tiuxetano - Alemtuzumab -Oxaliplatino - Tamsirolimus - Nelarabina - Panitumumab</i>
Campania	File F 80% costo + DRG DH	<i>Ibritumomab Tiuxetan –Rituximab –Alemtuzumab –Bevacizumab - Cetuximab –Trastuzumab –Bortezomib –Oxaliplatin –Docetaxel –Paclitaxel – Irinotecan –Pemetrexed –Gemcitabina –Gliadel –Panitumumab-Nelarabina-Tamsirolimus-Doxorubicina liposomiale pegilata-Doxorubicina liposomiale non pegilata</i>
Puglia	100% costo del farmaco + tariffa Day Hospital ridotta 90% oppure 100% costo del farmaco + tariffa ambulatoriale	<i>Bevacizumab - Cetuximab - Ibritumomab Tiuxetano - Trastuzumab - Bortezomib - Pemetrexed - Rituximab - Alemtuzumab - Oxaliplatino - Docetaxel - Nelarabina - Tamsirolimus - Panitumumab</i>
Basilicata	File F + DRG DH ridotta del 90%	<i>Elenco 156/08 (dopo integrazione 370/10): Paclitaxel –Irinotecan - Bevacizumab - Cetuximab - Ibritumomab Tiuxetano - Trastuzumab - Bortezomib - Pemetrexed - Rituximab - Alemtuzumab - Oxaliplatino - Docetaxel - Nelarabina - Tamsirolimus – Panitumumab</i>
Calabria	DRG	
Sicilia	File T + DRG DH	<i>Farmaci antitumorali nelle formulazioni iniettabili afferenti alle ATC: L01AA-L01AC -L01AD -L01AX -L01BA -L01BB -L01BC -L01CA -L01CB -L01CD -L01DA -L01DB -L01DC -L01XA -L01XC - L01XX , L01XE (inserita con CR 13.06.11)</i>
Sardegna	100% costo del farmaco + tariffa Day Hospital ridotta 90% oppure 100% costo del farmaco + tariffa ambulatoriale (mobilità interregionale ed intraregionale)	<i>Bevacizumab - Cetuximab - Ibritumomab Tiuxetano - Trastuzumab - Bortezomib - Pemetrexed - Rituximab - Alemtuzumab - Oxaliplatino - Docetaxel - Nelarabina - Tamsirolimus - Panitumumab</i>
Trentino Bolzano	100% costo del farmaco + tariffa Day Hospital ridotta 90% oppure 100% costo del farmaco + tariffa ambulatoriale	<i>Pemetrexed –docetaxel –trastuzumab –oxaliplatino –cetuximab – bevacizumab –ibritumomab –rituximab –alemtuzumab -bortezomib-nelarabina - tamsirolimus- panitumumab</i>



©® CeRM 2012

*E-mail:* [\*\*cermlab@cermlab.it\*\*](mailto:cermlab@cermlab.it)  
*Web:* [\*\*www.cermlab.it\*\*](http://www.cermlab.it)