



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

IL VALORE DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA

volume 3

*Nuovi modelli di valutazione dei
farmaci innovativi e accesso ai medicinali*

Stefano Vella

IL VALORE DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA

volume 3

*Nuovi modelli di valutazione dei
farmaci innovativi e accesso ai medicinali*

MARZO 2023

Stefano Vella

Docente di Metodologia della Ricerca Clinica, Università di Tor Vergata

Docente di Salute Globale, Università Cattolica, Roma

Docente di Health Policies in Europe, LUISS, ROMA

L'autore ringrazia la Dr.ssa Entela Xoxi, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems), Università Cattolica (UCSC), Roma, per il contributo alla stesura di questo volume

Un sentito ringraziamento va a Riccardo Palmisano e Fabrizio Greco, rispettivamente Past President e attuale Presidente di Federchimica Assobiotech, per la possibilità di sistematizzare in tre volumi anni di ricerche sull'innovazione biofarmaceutica, arrivando fino agli ultimi ritrovati e scoperte.

Fondamentale la spinta propulsiva data al progetto da Alfonso Gentile, Coordinatore del Gruppo di lavoro Sperimentazione clinica interno all'associazione al momento della nascita dell'iniziativa e promotore scientifico di un'operazione scientifica e insieme culturale.

*Ringrazia, inoltre, Maria Grazia Proscia per il coordinamento del progetto;
Marcello Turconi per la revisione e la traduzione dei testi;
Elisa Barlocco per l'impaginazione grafica, Daniele Leonardi per il coordinamento lavori e creative-farm per la direzione creativa.*

Federchimica Assobiotech ringrazia per il supporto non condizionato alla realizzazione di questa opera in tre volumi:



INDICE

1 La strategia EMA per i farmaci innovativi	4
1.1 Lo schema PRIME	5
1.2. La valutazione accelerata (accelerated assessment)	9
1.3. L'autorizzazione condizionata (Conditional Marketing Authorization)	10
2 Malattie rare e Farmaci Orfani	12
2.1 L'Unione Europea per le Malattie Rare	13
2.2 I Farmaci Orfani e il ruolo dell'EMA	15
3 Valutazione dell'Innovazione Farmaceutica e Modelli di Rimborso	20
3.1 Introduzione	21
3.2. Generalità sulla determinazione del prezzo dei farmaci	22
3.3. Elenco di proposte emerse da documenti prodotti dalle associazioni di pazienti e dagli "stakeholder pubblici"	25
3.4 Health Technology Assessment (HTA) e ruolo dei Real World Data	29
3.4.1 Health Technology Assessment	29
3.4.2 Alcune criticità dell'HTA in ambiti farmaceutici particolari	38
3.5 Real World Data (RWE)	40
3.6 EUnetHTA e la nuova HTA regulation europea	42
3.7 Valutazione dell'innovatività farmaceutica da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	45
3.7.1 I criteri dell'AIFA per la Valutazione Economica	50
3.7.2 I fondi "AIFA" per l'innovazione	52
3.8 I Managed Entry Agreements	53
3.9 Il parere dell'Expert Panel Europeo su nuovi modelli di valutazione dei farmaci innovativi	58
3.10 Il modello di salute basato sul valore (value-based healthcare model)	59
3.11 Il Value Based pricing	64
3.12 Il Parere della Federazione Europea delle Industrie Farmaceutiche (EFPIA) sui nuovi modelli di rimborso dei farmaci innovativi	69
4 Innovazione Farmaceutica e Accesso ai Medicinali	72
4.1. Accesso ai Medicinali nei Paesi ad alto reddito	73
4.1.1. Introduzione	73
4.1.2 La situazione italiana	73
4.1.3. La posizione dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) per quanto riguarda l'accesso ai medicinali	76
4.1.4 Il parere della Commissione Europea	82
5 Accesso ai medicinali nei Paesi a Basso Reddito	88
5.1. Cosa sono i Diritti di Proprietà intellettuale (DPI)	89
5.2. Riflessioni sulla proprietà intellettuale relativamente all'accesso ai farmaci essenziali nei Paesi a Basso Reddito	90
5.3 L'accordo TRIPS	92
5.4 La dichiarazione di Doha	93
5.5 Una possibile way forward: le licenze volontarie	95
5.6. Il ruolo di Medicines Patent Pool e di UNITAID	96
5.7 Il parere della "Lancet Commission"	98
5.8. I Partenariati pubblico-privato (PDP) per lo sviluppo di farmaci essenziali	99
5.9 Il modello dell'HIV/AIDS	100

1. La strategia EMA per i farmaci innovativi

1.1. Lo schema PRIME

Fonte:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>

PRIME è uno schema lanciato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel marzo 2016 per migliorare il sostegno allo sviluppo di farmaci promettenti che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta, ovvero farmaci che possono offrire un vantaggio terapeutico importante rispetto ai trattamenti esistenti, o che possono giovare ai pazienti che attualmente non dispongono di opzioni terapeutiche per la loro malattia. Il programma fornisce un sostegno precoce e proattivo agli sviluppatori di farmaci per ottimizzare la generazione di dati solidi sui benefici e sui rischi di un nuovo farmaco e consentire una valutazione accelerata delle richieste di autorizzazione all'immissione in commercio, in modo che i pazienti possano beneficiare il prima possibile di terapie in grado di migliorare significativamente la loro qualità di vita.

Lo schema si basa sul quadro normativo che comprende vari strumenti per fornire indicazioni (*EMA scientific advice*) sul piano di sviluppo generale e sulla strategia regolatoria e per aiutare a costruire le conoscenze prima di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Una volta che un farmaco candidato è stato selezionato per PRIME, l'Agenzia:

- **nomina un relatore del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) o del Comitato per le terapie avanzate (CAT) nel caso di un trattamento di questa tipologia, per fornire un supporto continuo e aiutare a costruire le conoscenze prima di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio;**
- **organizza una riunione di avvio con il relatore CHMP/CAT e un gruppo multidisciplinare di esperti, in modo da fornire indicazioni sul piano di sviluppo generale e sulla strategia regolatoria;**
- **assegna un punto di contatto dedicato;**
- **fornisce consulenza scientifica nelle fasi chiave dello sviluppo, per facilitare un più rapido accesso dei pazienti al nuovo farmaco**

Fonte:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf

I farmaci eleggibili per PRIME sono anche potenzialmente eleggibili per una **valutazione accelerata** (si veda oltre per i dettagli) al momento della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio.

Per essere ammesso al PRIME, un farmaco deve dimostrare il suo potenziale beneficio per i pazienti con esigenze mediche insoddisfatte sulla base di dati clinici iniziali. I candidati del settore accademico e delle micro, piccole e medie imprese (PMI) possono presentare domanda anche sulla base di dati non clinici convincenti e di dati di tollerabilità provenienti da studi clinici iniziali.

Nel periodo compreso tra il 7 marzo 2016 e il 30 giugno 2021, sono state ricevute in totale 384 richieste di idoneità PRIME; di queste, 372 sono state convalidate e 95 concesse, pari a un tasso di accettazione complessivo del 25%.

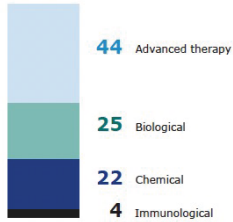
La media mensile delle richieste in questo periodo è stata di 6,1, con 1-2 idoneità concesse ogni mese. Mentre il numero annuale di richieste è diminuito dopo l'afflusso iniziale, il tasso di accettazione è poi aumentato.

PRIME eligibility



95

Requests granted
by type of medicines:



56%

Orphan medicines

PRIME acceptance rate
(1 March 2016 - 30 June 2021)



Fonte:
EMA - PRIME: priority
medicines.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Impact on marketing authorisation applications

18

PRIME medicines received a
marketing authorisation

Among these:



10

Conditional Marketing
Authorisations



7

Advanced therapies



89%

Orphan medicines



89%

Started their evaluation under
accelerated assessment



1 in 3

Applications have been
submitted by SMEs

Therapeutic areas of unmet medical needs:



7

Oncology



3

Neurology



2

Endocrinology/Gynaecology/Fertility/Metabolism



2

Infections diseases



1

Haematology/Haemostaseology



1

Immunology/Rheumatology/Transplantation



1

Gastroenterology/Hepatology



1

Uro-nephrology

Impact on marketing authorisation applications

18

PRIME medicines received a marketing authorisation

Among these:



10 Conditional Marketing Authorisations



7 Advanced therapies



89% Orphan medicines



89% Started their evaluation under accelerated assessment



1 in 3 Applications have been submitted by SMEs

Therapeutic areas of unmet medical needs:



7 Oncology



3 Neurology



2 Endocrinology/Gynaecology/Fertility/Metabolism



2 Infections diseases



1 Haematology/Haemostaseology



1 Immunology/Rheumatology/Transplantation



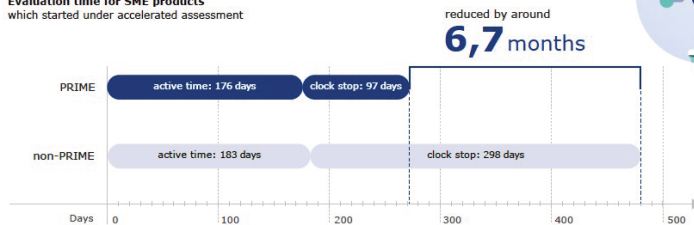
1 Gastroenterology/Hepatology



1 Uro-nephrology

Average evaluation time

Evaluation time for SME products which started under accelerated assessment



257 days

average evaluation time for **PRIME medicines**, which started under accelerated assessment

310 days

average evaluation time for **PRIME advanced therapies**

333 days

average evaluation time for all **new active substances** (in 2020)

Fig.1.1.1 L'analisi dei primi cinque anni di attività di PRIME

1.1. Lo schema PRIME

Esistono differenze sostanziali nel numero di prodotti candidati al PRIME nelle varie aree terapeutiche e nel loro tasso di accettazione.

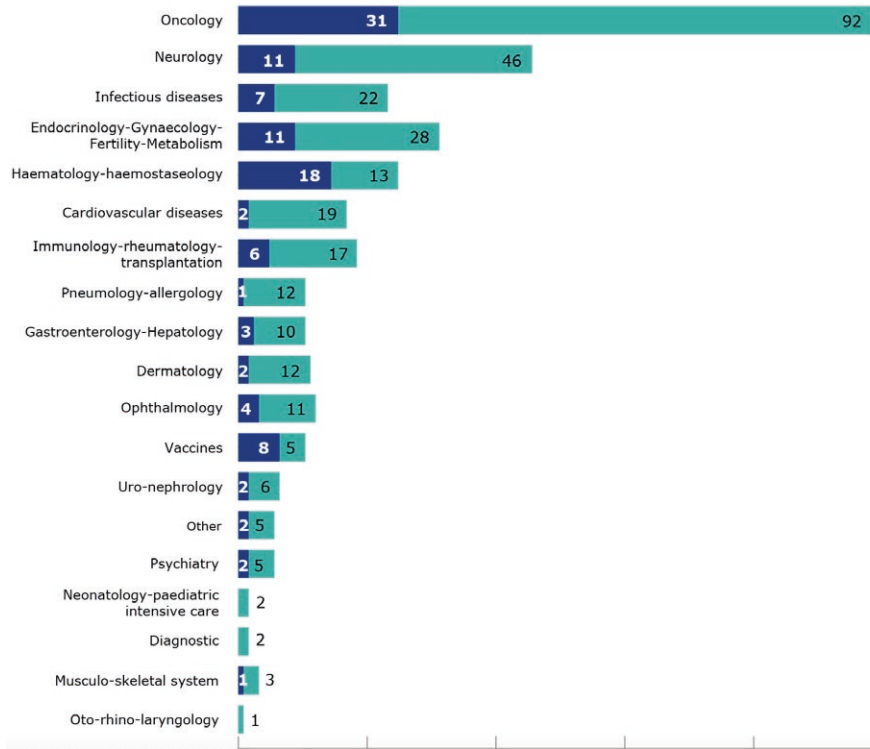


Fig.1.1.2: le aree principali per le quali è stato utilizzato il programma PRIME e le tipologie di prodotto farmaceutico.

Fonte:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814951/>

- Infezioni farmaco-resistenti
 - Epatite D
 - Shock settico
 - Virus Ebola
 - Tuberculosis
-
- Vasculiti ANCA-associate
 - Prevenzione del rigetto del trapianto
-
- Malattia di Alzheimer
 - Disturbo depressivo maggiore
 - Depressione post-partum
 - Atrofia muscolare spinale di Tipo 1
 - Malattia di Parkinson
 - Sclerosi Multipla
 - Malattia di Huntington
-
- Asma,
 - Broncopneumopatia cronica ostruttiva
-
- Achromatopsia associata con deficit in CNG3
 - Retinopatia diabetica
 - Uveite
-
- Beta-talassemia,
 - Emofilia
 - Disturbo linfoproliferativo post-trapianto
 - Linfocitosi emofagocitica primaria
 - Malattia a cellule falciformi
-
- Osteogenesi imperfetta
 - Osteoporosi
-
- Leucemia linfoblastica acuta
 - Linfoma diffuso a grandi cellule B
 - Glioma
 - Sarcoma
 - Mieloma multiplo
 - Tumori solidi positivi per fusioni NTRK
-
- Colangite biliare primaria
 - Colestasi intraepatica progressiva familiare
 - Patologie intestinali infiammatorie
 - Malattia gastrointestinale eosinofila

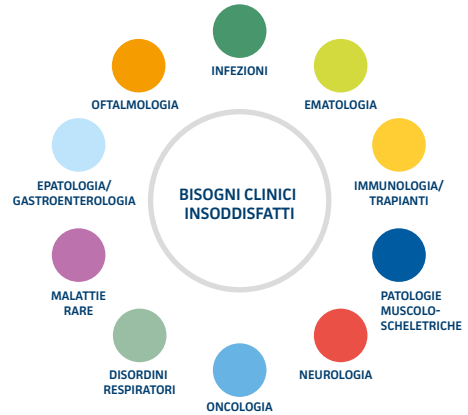


Fig.1.1.3: una parziale raccolta degli (attuali) bisogni clinici insoddisfatti

1.2. La valutazione accelerata (accelerated assessment)

Fonte:

<https://pubmed.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>

La valutazione accelerata riduce i tempi di esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da parte del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Le domande possono essere ammesse alla valutazione accelerata se il CHMP ritiene che il prodotto sia di grande interesse per la salute pubblica e rappresenta una reale innovazione terapeutica.

La valutazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito della procedura centralizzata può richiedere fino a 210 giorni, senza contare i tempi di attesa quando i richiedenti devono fornire informazioni aggiuntive. Su richiesta, il CHMP può però ridurre i tempi a 150 giorni se il richiedente fornisce una valida giustificazione, sufficiente per la valutazione accelerata.

Qualsiasi richiesta di valutazione accelerata deve essere presentata almeno due o tre mesi prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Prima di presentare una richiesta di valutazione accelerata, i richiedenti devono chiedere consiglio al responsabile della procedura EMA per garantire la presentazione tempestiva della richiesta.

Inoltre, l'EMA raccomanda vivamente di richiedere una riunione di pre-presentazione sei-sette mesi prima della presentazione ufficiale, per prepararsi adeguatamente alla valutazione accelerata.

In questa riunione, i richiedenti possono discutere la loro proposta di valutazione accelerata con l'Agenzia e i relatori del CHMP e di qualsiasi altro comitato interessato, come il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) o il Comitato per le terapie avanzate (CAT).

1.3. L'autorizzazione condizionata (Conditional Marketing Authorization)

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sostiene lo sviluppo di farmaci che rispondono a esigenze mediche non soddisfatte. Nell'interesse della salute pubblica, alle industrie o enti pubblici di ricerca che la richiedano può essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio "condizionata", anche sulla base di dati clinici meno completi di quelli normalmente richiesti, laddove il beneficio della disponibilità immediata del farmaco superi il rischio insito nel fatto che siano ancora necessari ulteriori dati.

Sono ammissibili a una autorizzazione condizionata i farmaci per uso umano destinati al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di malattie gravemente debilitanti o pericolose per la vita, compresi i farmaci orfani.

Il suo utilizzo è previsto anche in caso di emergenza sanitaria (ad esempio, una pandemia). Per questi farmaci possono essere accettati anche dati - farmaceutici e pre clinici - meno completi.

La base giuridica è l'articolo 14 bis del regolamento (CE) n. 726/2004. Le disposizioni per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata sono ulteriormente elaborate nel regolamento (CE) n. 507/2006 .

Fonte:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>

Il CHMP dell'EMA può concedere un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per un farmaco se ritiene che siano soddisfatti tutti i seguenti **criteri**:

- **il rapporto beneficio/rischio del farmaco è positivo;**
- **è probabile che il richiedente sia in grado di fornire dati completi dopo l'autorizzazione; il farmaco soddisfa un'esigenza medica insoddisfatta;**
- **il beneficio della disponibilità immediata del farmaco per i pazienti è maggiore del rischio insito nel fatto che sono ancora necessari ulteriori dati.**

Una volta concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve adempiere a **obblighi specifici** entro tempi definiti. Questi obblighi possono includere, ad esempio, il completamento degli studi in corso o di nuovi studi, e/o la raccolta di ulteriori dati per confermare che il rapporto beneficio/rischio del farmaco rimanga positivo.

Durante la pandemia di COVID-19, la procedura di autorizzazione condizionata all'immissione in commercio è stata più volte utilizzata per vaccini e farmaci contro Sars-Cov2. Questo in linea con la legislazione dell'UE che prevede che l'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio sia utilizzata come **autorizzazione rapida** durante le emergenze sanitarie per accelerare l'approvazione e salvare vite umane.

Il sistema consente infatti alle autorità di regolamentazione di concedere un'autorizzazione all'immissione in commercio definitiva non appena si rendano disponibili dati sufficienti a dimostrare che i benefici del farmaco superano i suoi rischi, con solide salvaguardie e controlli in atto dopo l'autorizzazione.

In caso di **emergenza sanitaria**, può anche essere combinato con una revisione continua dei dati (la cosiddetta **rolling review**, analizzata in dettaglio nel secondo volume di questa trilogia) durante lo sviluppo di un farmaco promettente, per accelerarne ulteriormente la valutazione.

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata è stato uno strumento fondamentale per garantire l'accesso ai vaccini COVID-19 in contemporanea a tutti i cittadini dell'UE e per sostenere le campagne di vaccinazione di massa.

Per fronteggiare la pandemia, grazie ad accordi di pre-procurement e grazie al meccanismo di autorizzazione condizionata, l'Unione Europea si è assicurata 2,3 miliardi di dosi, in base agli accordi conclusi con sei imprese diverse:

- **BioNTech-Pfizer** (fino a 600 milioni di dosi);
- **AstraZeneca** (fino a 400 milioni di dosi);
- **Sanofi-GSK** (fino a 300 milioni di dosi);
- **Johnson & Johnson** (fino a 400 milioni di dosi);
- **CureVac** (fino a 405 milioni di dosi);
- **Moderna** (fino a 160 milioni di dosi).

La Commissione ha inoltre concluso colloqui con **Novavax** e con **Valneva** per l'acquisto di ulteriori quantitativi di vaccini, rispettivamente fino a 200 milioni di dosi e fino a 60 milioni di dosi.

Successivamente, la Commissione ha approvato l'immissione definitiva sul mercato per i vaccini prodotti da due di queste aziende: BioNTech/Pfizer (21 dicembre 2020) e Moderna (6 gennaio 2021).

È ovvio che la situazione evolverà in funzione dell'emergere di nuove varianti di Sars-Cov2 e che sono attesi nuovi vaccini, non solo in termini di potere antigenico, ma anche con innovazioni "di forma farmaceutica" quale la somministrazione endonasale (la quale, lavorando alla "porta d'ingresso del virus" potrebbe migliorare ulteriormente l'efficacia dei vaccini).

2. Malattie Rare e Farmaci Orfani

Le malattie rare in sintesi

- » Esistono tra 5.000 e 8.000 malattie rare distinte, che colpiscono complessivamente tra il 6% e l'8% della popolazione - in altre parole, tra i 27 e i 36 milioni di persone nell'UE. La maggior parte di questi pazienti soffre di patologie che colpiscono meno di 1 persona su 100.000.
- » L'80% delle malattie rare ha origini genetiche e colpisce tra il 3% e il 4% dei neonati. Altre malattie rare sono dovute a cause degenerative e proliferative.
- » I sintomi di alcune malattie rare possono comparire alla nascita o durante l'infanzia, come l'atrofia muscolare spinale, i disturbi da accumulo lisosomiale, il dotto arterioso pervio (PDA), la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la fibrosi cistica. Più della metà delle malattie rare compare in età adulta, come il carcinoma a cellule renali, il glioma e la leucemia mieloide acuta.
- » Le conoscenze mediche e scientifiche sulle malattie rare sono ancora insufficienti per la gran parte di queste. Il numero di pubblicazioni scientifiche sulle malattie rare continua ad aumentare, con una media di 5 nuove malattie descritte ogni settimana nella letteratura medica. Tuttavia, meno di 1.000 malattie beneficiano di una conoscenza scientifica di un certo valore.

2.1. L'Unione Europea per le Malattie Rare

L'obiettivo strategico dell'UE per le malattie rare è quello di migliorare l'accesso dei pazienti alla diagnosi, alle informazioni e alle cure. Il programma contribuisce a mettere in comune le risorse disponibili in tutta l'UE, scarse se considerate singolarmente, consentendo così a pazienti, caregiver e professionisti sanitari di condividere competenze e informazioni. La risposta europea è basata su una combinazione di elementi chiave che descriviamo di seguito:

A. Reti di riferimento europee

Le reti di riferimento europee ([/european-reference-networks_en](#), ERN) sono reti virtuali che coinvolgono gli operatori sanitari di tutta Europa. Il loro scopo è quello di facilitare la discussione su malattie e condizioni complesse e rare che richiedono un trattamento altamente specializzato.

Le ERN collaborano per rivedere la diagnosi e il trattamento dei pazienti attraverso gruppi consultivi "virtuali" di medici specialisti di diverse discipline, utilizzando una piattaforma informatica dedicata. Sono inoltre attive nelle aree della ricerca, della creazione di registri, dello sviluppo di linee guida cliniche e della condivisione di conoscenze e competenze tra professionisti sanitari e organizzazioni di pazienti.

Le prime 24 ERN sono state lanciate nel 2017, coinvolgendo più di 900 unità sanitarie altamente specializzate di oltre 300 ospedali in 26 Stati membri. A partire da gennaio 2022, più di 600 nuove unità ospedaliere altamente specializzate si sono unite al sistema, portando il numero totale di membri dell'ERN a quasi 1500.

B. Piattaforma europea per la registrazione delle malattie rare

Il Centro comune di ricerca (**JRC - Joint Research Centre**) è una direzione generale della Commissione europea (DG-JRC - Directorate-General Joint Research Centre) che dispone di sette istituti di ricerca dislocati in cinque Paesi membri dell'Unione europea. In collaborazione con la Direzione generale per la salute e la sicurezza alimentare, ha sviluppato e gestisce la Piattaforma europea per la registrazione

delle malattie rare (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/_it) per far fronte alla frammentazione dei dati sulle malattie rare.

Si tratta di un punto di riferimento per le centinaia di registri di malattie rare esistenti nell'UE. La piattaforma rende ricercabili e consultabili i dati di questi registri sulla base dell'Infrastruttura europea dei registri delle malattie rare. I suoi componenti comprendono il Repertorio europeo dei registri, il Repository centrale dei metadati e lo strumento di pseudonimizzazione, fornito a tutti i registri che aderiscono alla piattaforma.

La piattaforma europea:

- **supporta i registri esistenti e la creazione di nuovi registri;**
- **stabilisce standard a livello europeo per la raccolta e lo scambio di dati sulle malattie rare;**
- **fornisce formazione sull'uso degli strumenti e dei servizi offerti;**
- **gestisce i registri centrali delle reti europee per le anomalie congenite e le paralisi cerebrali.**

C. Supporto per la definizione e la codificazione delle malattie rare

L'UE ha sostenuto lo sviluppo e l'attività di ORPHANET (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>), il portale per le malattie rare e i farmaci orfani, sin dal lancio del programma di azione comunitaria sulle malattie rare (1999 - 2003).

Orphanet si propone di fornire informazioni di alta qualità sulle malattie rare e di garantire a tutti gli interessati un accesso paritario alle conoscenze a disposizione. Il portale gestisce anche la nomenclatura delle malattie rare nota come ORPHAcod. Questo sistema di codifica è stato identificato come una best practice dallo Steering Group on Health Promotion, Disease Prevention and Management of Non-Communicable Diseases e la sua implementazione è stata sostenuta dal progetto RD Code (<https://www.rd-code.eu/>)

D. Supporto alla ricerca

L'UE ha sostenuto ampiamente questo settore attraverso i suoi programmi quadro per la ricerca e l'innovazione, con centinaia di milioni di euro messi a disposizione dal 2007 al 2022 nell'ambito del Settimo programma quadro (7° PQ), di Horizon 2020 e dell'attuale Horizon Europe, a favore di centinaia di progetti di consorzi di ricerca multinazionali nel settore delle malattie rare.

Questi progetti spaziano in tutte le aree mediche, come le malattie neurologiche, immunologiche, metaboliche o i tumori rari, e contribuiscono alla comprensione delle cause e delle caratteristiche delle malattie rare, allo sviluppo di nuove diagnosi e terapie e alla promozione delle migliori pratiche da utilizzare negli ospedali e nei sistemi sanitari.

Il nuovo programma di finanziamento della ricerca e dell'innovazione (**Horizon Europe**), sta continuando a sostenere la ricerca sulle patologie rare. In particolare, lo fa attraverso la proposta di un nuovo Partenariato europeo sulle malattie rare, che dovrebbe catalizzare una trasformazione sistemica nel settore, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Fonte:
Commissione
Europea [https://
research-and-
innovation.ec.europa.
eu/research-area/
health/rare-diseases_
en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en)

E. Programma comune europeo sulle malattie rare

L'UE ha sostenuto il coordinamento tra i finanziatori della ricerca in tutta Europa compreso il lancio, nel gennaio 2019, del Programma comune europeo sulle malattie rare (**European Joint Program on Rare Diseases - EJP RD**).

L'EJP RD sta creando un ecosistema completo e sostenibile che consente un circolo virtuoso tra ricerca, assistenza e innovazione medica, mettendo in comune le risorse a livello nazionale ed europeo ad un livello mai raggiunto prima.

Riunisce infatti finanziatori, università, organizzazioni e infrastrutture di ricerca, ospedali e organizzazioni di pazienti di oltre 135 istituzioni in 35 Paesi, tra cui 26 dei 27 Paesi dell'UE.

L'UE contribuisce a questa iniziativa con 55 milioni di euro su un investimento totale di oltre 100 milioni di euro. È importante notare che la EJP RD coinvolge le 24 reti di riferimento europee, che rappresentano più di 1500 unità che forniscono cure altamente specializzate in tutta Europa su patologie complesse o rare.

2.2. I Farmaci Orfani e il ruolo dell'EMA

L'EMA, basandosi sul regolamento EU OMP del 2000 (ora in fase di revisione insieme a quello Pediatrico del 2006: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>) ha il compito di esaminare le richieste di assegnazione della qualifica di farmaco orfano presentate dagli sponsor durante lo sviluppo di un potenziale prodotto medicinale. Per ottenere la qualifica di orfano, un farmaco deve soddisfare una serie di criteri:

- **deve essere destinato al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di una malattia che minaccia la vita o che sia cronicamente debilitante;**
- **la prevalenza della patologia nell'UE non deve essere superiore a 5 su 10.000 oppure deve essere improbabile che la commercializzazione del farmaco possa generare ritorni sufficienti a giustificare gli investimenti necessari per il suo sviluppo;**
- **non può essere autorizzato alcun metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento della patologia in questione o, se tale metodo esiste, il farmaco deve apportare un potenziale beneficio significativo alle persone affette dalla patologia.**

Due comitati distinti dell'EMA (tre in caso di ATMP) si occupano della designazione orfana e dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci orfani. COMP valuta le domande di **assegnazione** della qualifica di medicinale orfano e valuta (review of *Orphan Designation - OD*) anche se i farmaci a cui è stata precedentemente assegnata la qualifica di medicinale orfano possono continuare a essere classificati come tali al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio (quindi con parere positivo da parte del Comitato per i medicinali per uso umano, CHMP). I comitati diventano 3 se si tratta di ATMP (coinvolgimento del CAT).

Le raccomandazioni dei comitati vengono poi inviate alla Commissione europea, che prende la decisione finale - sulla concessione della designazione di farmaco orfano da un lato, o dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dall'altro. L'EMA pubblica le proprie raccomandazioni sul proprio sito web alla voce "Designazioni di malattie rare (orfane)" o "Rapporti di valutazione pubblici europei".

Occorre tenere presente che non tutte le Orphan Designation vanno verso una Market Authorisation Application di successo quindi approvati dal CHMP. La maggior parte “muoiono” nella fase di sviluppo e non vanno mai verso la sottomissione di un dossier regolatorio. Uno degli obiettivi della revisione del regolamento OMP (orphan medicinal product) e come incentivare e promuovere la ricerca per non perdere l'innovazione soprattutto se viene da piccole medie imprese.

Nel febbraio 2018, l'EMA ha pubblicato un documento di domande e risposte che affronta i comuni fraintendimenti sul significato della designazione orfana e su altri aspetti relativi ai farmaci orfani.

A. Incentivi per farmaci orfani (Art. 8 del regolamento OMP)

Lo sviluppo di farmaci destinati a un numero limitato di pazienti ha pochi incentivi commerciali nelle normali condizioni di mercato, ma l'UE ha sviluppato una serie di azioni incentivanti per incoraggiare lo sviluppo di farmaci orfani. Una volta autorizzato, ad esempio, un farmaco orfano ha diritto a un'esclusiva di mercato di dieci anni. Questo perché si comprende che, con un uso limitato del farmaco nella malattia orfana, può essere necessario più tempo per recuperare i costi di ricerca e sviluppo del farmaco. Questa disposizione, che opera una volta che il farmaco ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, blocca l'ingresso sul mercato di farmaci concorrenti equivalenti per il successivo decennio.

Gli sponsor che ottengono la designazione di farmaco orfano beneficiano anche di una consulenza scientifica con tariffe ridotte (*scientific advice*) per lo sviluppo del protocollo clinico, mentre i candidati del settore accademico possono ricevere assistenza protocollare gratuita.

Va tenuto presente che la qualifica di medicinale orfano non autorizza di per sé l'uso di un farmaco. La designazione di medicinale orfano indica semplicemente che il farmaco sembra promettente. Le prove che il farmaco funzioni effettivamente nei pazienti potrebbero essere scarse o quasi inesistenti, basate magari solo su esperimenti preclinici. In genere, la richiesta di assegnazione della qualifica di medicinale orfano avviene abbastanza presto nello sviluppo del farmaco, che tuttavia viene preso in considerazione per l'autorizzazione all'immissione in commercio solo quando si sono accumulate prove sufficienti dei suoi effetti.

B. Farmaci pediatrici

Circa il 60% dei farmaci orfani designati sono destinati all'uso pediatrico. I farmaci autorizzati in tutta l'UE con i risultati degli studi di un piano di indagine pediatrica inclusi nelle informazioni sul prodotto possono beneficiare di un'estensione del loro **certificato complementare di protezione**. Per i farmaci orfani qualificati, l'incentivo consiste in due anni aggiuntivi di esclusiva di mercato.

Fonte:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>

Sia il Regolamento sugli Orfani (2000) che quello Pediatrico (2007) sono stati progettati per rispondere a SPECIFICHE UNMET MEDICAL NEED di PICCOLE popolazioni, sebbene gli strumenti che utilizzano differiscano sostanzialmente:

- Il Regolamento Orfani mira a consentire la ricerca, lo sviluppo e l'autorizzazione di nuovi farmaci per le malattie rare attraverso specifici incentivi.
- Il Regolamento Pediatrico funziona principalmente con obblighi (obligation). Obbliga le aziende che già sviluppano prodotti per adulti a selezionarli per un possibile uso nei bambini. Fornisce premi una volta che questo obbligo è stato adempiuto, per compensare i costi aggiuntivi

L'altra azione necessaria è quella di aumentare la produzione di studi clinici pediatrici che vedano il coinvolgimento informato e partecipato dei pazienti e delle rispettive famiglie.

L'estensione di 6 mesi del brevetto per farmaci studiati nei bambini concessa dall'EMA non è risultata una misura efficace per incrementare gli studi pediatrici da parte dei produttori.

Servirebbe quindi una strategia globale e multidisciplinare di R&S, supportata da appropriati registri delle malattie, con l'obiettivo di sviluppare farmaci esclusivamente pediatrici? La raccolta di set di dati minimi potrebbe contribuire a promuovere tali medicinali? Una piattaforma finanziariamente indipendente a livello globale potrebbe essere utile per promuovere lo sviluppo di farmaci pediatrici?

Iniziative come l'Iniziativa in materia di medicinali innovativi (IMI, v. Capitolo 2) sono state considerate utili anche se maggiormente incentrate sulla ricerca di base e pre-clinica.

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci che hanno ottenuto la designazione di farmaci orfani devono essere presentate all'EMA per la valutazione attraverso la procedura centralizzata. I farmaci orfani designati possono ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (si veda capitolo precedente). In alcuni casi, i farmaci orfani possono essere somministrati ai pazienti attraverso il cosiddetto uso compassionevole, un'opzione di trattamento che consente l'uso di un farmaco non autorizzato al di fuori di uno studio clinico.

Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, gli sponsor devono anche presentare una domanda di mantenimento della qualifica di orfano per poter beneficiare dell'incentivo di dieci anni di esclusiva di mercato. Gli sponsor possono anche dover presentare una valutazione di "similarità" orfana. L'EMA incoraggia le aziende che sviluppano farmaci orfani a verificare se possono essere classificate come **micro, piccole o medie imprese (PMI)**. Tali aziende beneficiano di ulteriori incentivi, tra cui l'assistenza amministrativa e procedurale da parte dell'ufficio PMI dell'Agenzia e la riduzione delle tariffe.

Poiché le malattie rare sono un problema globale, l'Agenzia lavora a stretto contatto con i suoi **partner internazionali** per la designazione e la valutazione dei farmaci orfani, in particolare con la FDA degli Stati Uniti questa tipologia di medicinali, in base al loro accordo di riservatezza. Le due autorità hanno inoltre sviluppato **procedure comuni** per la richiesta di assegnazione della qualifica di medicinale orfano e per la presentazione di relazioni annuali sullo stato di sviluppo dei medicinali orfani designati.

L'Agenzia collabora anche con le organizzazioni che rappresentano i **pazienti** affetti da malattie rare attraverso l'Organizzazione europea per le malattie rare (EURORDIS).

NOTE SU ASPETTI REGOLATORI RELATIVI AI FARMACI ORFANI

In via eccezionale, un medico può prendere in considerazione l'uso del farmaco prima che abbia l'autorizzazione all'immissione in commercio, ad esempio attraverso il programma di uso compassionevole. Quando si prende in considerazione l'uso di un farmaco che non ha l'autorizzazione all'immissione in commercio, il paziente e il medico devono essere pienamente convinti che non ci sia un'altra opzione terapeutica adeguata (compreso il non trattamento della patologia). L'attribuzione della qualifica di orfano non garantisce necessariamente che i farmaci per le malattie rare vengano sviluppati, così come che il loro sviluppo sia accelerato. Non ci sono prove, infatti che la designazione di orfano porti a tempi di sviluppo più brevi o a una più rapida valutazione per la successiva autorizzazione all'immissione in commercio.

Fonte:
https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-08/orphan-regulation_study_final-report_en_0.pdf

Occorre tener presente che la designazione orfana concessa al di fuori dell'UE non è valida nell'UE, perché le designazioni sono concesse da autorità diverse e le regole per la designazione variano. Quindi, un farmaco può essere classificato come orfano nell'UE ma non necessariamente in Paesi extra-UE, e viceversa. Ad esempio, la definizione di ciò che è considerato raro ("soglia di prevalenza") è diversa negli Stati Uniti (US) da quella utilizzata nell'UE. Inoltre, nell'UE lo sviluppatore potrebbe dover dimostrare che il farmaco apporta un beneficio significativo, ma questo non vale per gli Stati Uniti. Quando esistono già altri trattamenti per la malattia, la richiesta di designazione orfana deve dimostrare che il farmaco candidato apporta un beneficio significativo rispetto ai trattamenti esistenti. Ad esempio, un farmaco orfano può essere adatto a pazienti per i quali le terapie attuali non funzionano, oppure, aggiungendolo al trattamento attuale, è probabile che migliori i risultati in alcuni pazienti. Si può dire che un farmaco mostra un beneficio significativo anche se funziona come altri trattamenti ma è significativamente più facile o più conveniente da usare.

La condizione clinica nella designazione orfana non è sempre la stessa nell'eventuale successiva autorizzazione all'immissione in commercio perché la designazione orfana è spesso più ampia dell'uso (indicazione terapeutica) per cui il farmaco ottiene successivamente l'autorizzazione all'immissione in commercio. In genere, l'indicazione autorizzata si basa sulle caratteristiche dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici e può escludere alcuni gruppi, come le popolazioni speciali (bambini o donne in gravidanza), oppure può includere pazienti con una sola variante della patologia (target population). Per esempio, un farmaco originariamente designato come orfano per la fibrosi cistica potrebbe essere successivamente autorizzato per l'uso solo nei soggetti di età superiore ai 12 anni con una specifica mutazione nel gene CFTR (a seguito di studi che mostrano risultati positivi in questo gruppo), piuttosto che per tutti i pazienti con fibrosi cistica.

Sono le autorità nazionali dei singoli Paesi dell'UE, insieme all'azienda, che prendono accordi per la disponibilità locale di tutti i farmaci (compresi quelli orfani) e per la determinazione dei prezzi. L'EMA non è coinvolta nelle procedure per il rimborso dei farmaci. Il compito principale dell'EMA è infatti quello di garantire che i farmaci autorizzati funzionino, siano accettabilmente sicuri e siano di buona qualità. Nel caso dei farmaci orfani, l'EMA valuta la richiesta per garantire che il farmaco sia utile ai pazienti affetti da malattie rare. In accordo con il regolamento attuale, le valutazioni EMA si basano su una valutazione scientifica di tutte le prove disponibili per la definizione del rapporto beneficio/ rischio; ergo ovviamente non considera i costi. In pratica, i Paesi dell'UE decidono autonomamente se fornire un farmaco all'interno del servizio sanitario nazionale. In molti casi, utilizzano la valutazione delle tecnologie

sanitarie (HTA) per confrontare il farmaco con altre tecnologie sanitarie. I requisiti e le priorità nazionali possono portare a differenze nel modo in cui il valore di un farmaco viene giudicato rispetto al trattamento standard utilizzato in quel Paese.

In realtà, un'utile innovazione nel settore delle malattie rare sarebbe la messa a punto di un metodo per la stratificazioni dei pazienti, che aiuti a definire:

- **il genotipo /fenotipo**, ora presente solo per pochissime malattie e solo per alcune varianti genetiche, e che potrebbe velocizzare la diagnosi di malattia;
- **il possibile arruolamento dei pazienti** nei trial clinici attraverso la determinazione di caratteristiche non solo fenotipiche ma anche di marcatori biologici specifici;
- **lo studio dell'efficacia dei trattamenti** non solo mediante l'analisi di marcatori specifici per la terapia ma anche determinanti il fenotipo del paziente, in modo da verificare l'effettiva efficacia attraverso una stabilizzazione o regressione della malattia;
- **la personalizzazione della terapia** attraverso lo studio di link fenotipo/genotipo/marcatori biologici;
- **lo sviluppo di terapie** che passino la barriera ematoencefalica, in modo da poter trattare oltre il 70% delle malattie rare;
- **lo sviluppo di un digital twin** (che non è propriamente innovativo ma che sarebbe rivoluzionario nelle malattie rare), ossia un "paziente avatar" che contenga tutto lo scibile della malattia che possa essere modificato in modo da simulare le conseguenze in termini clinici e terapeutici.

3. Valutazione dell'innovazione Farmaceutica e Modelli di Rimborso

3.1. Introduzione

Farmaci straordinari hanno cambiato la storia naturale di malattie come l'AIDS ma anche di molte malattie croniche, compreso il cancro. Solo a titolo di esempio emblematico, negli ultimi 15 anni, il tasso di sopravvivenza a 5 anni di pazienti con leucemia mieloide cronica è passato da meno del 20% a oltre il 90%. Tra l'altro, alcuni farmaci sono in grado di abbattere i costi sanitari a valle della malattia, prevenendo le complicazioni evitabili o ritardandone la progressione, con impatti importanti su occupazione e produttività.

Nonostante questi innegabili progressi e visto i costi sempre più alti delle terapie nuove, i responsabili politici dei Paesi con sistemi sanitari pubblici che rimborsano i medicinali utilizzati dai pazienti sono sempre più preoccupati dalla reale sostenibilità del sistema. D'altra parte, se è vero che il processo di R&S è costoso e complesso, molte agenzie regolatorie lamentano che i costi affrontati dall'industria sono spesso illustrati in modo poco dettagliato.

Insomma, il grande dilemma è come garantire, insieme, lo sviluppo di importanti innovazioni farmaceutiche e un accesso sostenibile? In altre parole, come garantire l'accesso ai nuovi medicinali a tutti coloro che ne hanno bisogno (ad un costo ragionevole) pur mantenendo gli incentivi all'innovazione?

L'industria farmaceutica svolge un ruolo importante in diverse economie dell'OCSE, e dà lavoro a più di 1,2 milioni di persone. Essa rappresenta quindi una quota significativa (1 %) del totale dell'occupazione. Nel 2016, la spesa farmaceutica al dettaglio in Europa ha rappresentato il 16,5% della spesa sanitaria corrente. In media, nei paesi OCSE, rappresentando l'1,5% del PIL.

È noto che l'attività di R&S farmaceutica è soggetta a rischi, è costosa, e che il tempo medio tra la deposizione di un brevetto fino all'entrata in commercio di un farmaco è di circa 10 anni. Anche se il contributo del settore pubblico è significativo, gran parte del rischio e dei costi sono a carico di imprese private e investitori (anche perché la probabilità di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco che entri nella fase I di sperimentazione clinica varia dal 7% al 45%, a seconda del tipo di farmaco e del processo di approvazione. Insomma, la produttività della R&S farmaceutica, misurata sull'investimento per ogni farmaco approvato, è diminuita nel tempo. Tuttavia, va segnalato che l'arrivo della medicina di precisione e l'individuazione di target molecolari specifici potrebbe paradossalmente far calare i prezzi, perché la ricerca farmaceutica diventerà più mirata, sia in termini di potenziale efficacia sia in termini di tossicità, che oggi è più prevedibile grazie alla in silico toxicology.

Nonostante un rallentamento della crescita negli anni 2000, la spesa farmaceutica è in forte aumento, soprattutto in alcune aree terapeutiche, come l'oncologia e le malattie rare. Per l'anno 2024 è prevista una spesa globale che supera 1.200 miliardi di dollari.

I principali determinanti dell'aumento della spesa farmaceutica sono rappresentati da:

- **arrivo di innovazioni straordinarie, tuttavia associate a prezzi importanti (ad esempio nell'area oncologica, onco-ematologica e nell'area delle malattie rare);**
- **schemi terapeutici che associano più farmaci ad alto costo con conseguente raddoppio della spesa;**
- **invecchiamento della popolazione, con successivo aumento del burden delle malattie croniche;**

- incremento del numero dei pazienti in trattamento in linee terapeutiche successive alla prima;
- cronicizzazione dei pazienti in trattamento (questo è in realtà un aspetto positivo conseguente all'innovazione)
- fenomeni di non-appropriatezza prescrittiva;
- invarianza dei prezzi dei farmaci per una insufficiente concorrenzialità nel mercato.

D'altra parte, l'innovazione è ancora carente in alcune aree ad alto fabbisogno, come ad esempio i nuovi farmaci antimicrobici (per contrastare il preoccupante fenomeno globale della resistenza agli antibiotici, trattato in dettaglio nel secondo volume di questa trilogia), l'Alzheimer e altre demenze non-vascolari, e molte malattie rare.

3.2. Generalità sulla determinazione del prezzo dei farmaci

Forse è utile iniziare descrivendo i modelli di sistemi sanitari prevalenti:

Le tre principali tipologie di sistemi sanitari

	SISTEMA FINANZIATO DALLE TASSE	SISTEMA FINANZIATO A PREMIO	SISTEMA DI ASSICURAZIONE PRIVATO
TIPO	Servizio Sanitario Nazionale	Assicurazione sociale	Pluralistico
DEFINIZIONE GENERALE	Assistenza regolata dal governo, con servizi sanitari	Assistenza sanitaria come diritto fondamentale garantito	Assistenza sanitaria come diritto fondamentale garantito
FINANZIAMENTO	Tasse. Ogni contribuente contribuisce	Contributi da datori di lavoro/dipendenti	Per lo più finanziamenti privati
ORGANIZZAZIONE DEL SERVIZIO	Pubblica	Privata/pubblica	Principalmente privata
SERVICE PACKAGE	Più orientato sull'offerta	Più orientato sulla domanda	Orientato sulla domanda
INTEVENTO STATALE	Forte/diretto	Principalmente diretto	Debole/indiretto
PAYMENT TRANSFER	Indiretto	A maggioranza indiretto	Diretto e indiretto
ESEMPI	Paesi scandinavi, Regno Unito, Italia, Spagna, Grecia, Canada	Giappone, Germania, Francia, Belgio, Paesi Bassi, Austria	Stati Uniti, Svizzera

Fonte:
The Pharmaceutical Price Regulation Scheme: an OFT Market Study - Office of Fair Trading, February 2007

Tab. 3.2: le tre principali tipologie di sistemi sanitari

Criticità nella determinazione dei prezzi dei farmaci

- I farmaci sono soggetti ad un modello di decisione di acquisto insolito, in quanto pagatore, prescrittore e paziente si impegnano a farlo in un complex tripartite product selection process.
- La struttura dell'Industry cost è differente, gli investimenti iniziali elevati e rischiosi in ricerca e sviluppo sono compensati da margini relativamente elevati durante la commercializzazione
- Forte dipendenza dai patent protection per consentire un periodo di recupero dai costi di sviluppo
- I governi, parzialmente oppure interamente, agiscono come monopsony payers in diversi Stati Membri.
- La complessità sociale riguarda quella che molti considerano il diritto ad un'assistenza sanitaria a prezzi accessibili.
- L'industria del farmaco è diversa dalle altre industrie di prodotti di consumo: questo è anche uno dei motivi perché il drug pricing è una disciplina unica che difficilmente comparabile con il price optimisation degli altri prodotti.

Nei Paesi, come gli Stati Uniti, la cui sanità è prevalentemente privata, in cui il prezzo del farmaco è libero, cioè non soggetto a contrattazione con le istituzioni deputate a rimborsarlo, il prezzo di un nuovo farmaco viene stabilito dall'azienda produttrice che ne detiene il brevetto in base a regole che si avvicinano a quelle usate per qualsiasi altro bene di consumo: da una parte il valore percepito (in genere dagli utilizzatori, in questo caso medici e pazienti), dall'altra il margine di guadagno che l'industria intende ottenere. Oltre al cosiddetto "*burden of disease*", cioè al numero di potenziali utilizzatori (vasto per i farmaci cardiovascolari, minima per alcune malattie rare). Infine, ovviamente, a quella che si chiama "*ability to pay*", cioè che ci sia la possibilità di pagare per quel prodotto farmaceutico. È chiaro che questa determinazione del prezzo è solo in parte collegata ai reali costi dell'invenzione, alle attività di ricerca e sviluppo e ai costi di produzione. Nei casi limite nei quali la disponibilità del farmaco deriva da un investimento finanziario importante, il prezzo sarà determinato soprattutto dalla necessità di recuperare il capitale investito.

Gli Stati che invece dispongono di un Sistema Sanitario che rimborsa i farmaci (è il caso del nostro Paese che si è dotato di un Sistema Sanitario Nazionale Universalistico) la situazione è diversa. Perché viene utilizzata una combinazione di strumenti per regolare i prezzi e determinare il rimborso delle medicine, che è a carico della fiscalità generale, in pratica a carico dei contribuenti che pagano le tasse.

Questi Paesi utilizzano una combinazione di diversi strumenti, il più comune dei quali è quello del benchmarking internazionale (basando il prezzo che un Paese paga per un farmaco su quello che altri Paesi stanno pagando), sistema tuttavia inadeguato, poiché il prezzo rimborsato è spesso diverso da Paese a Paese, in quanto risulta da un insieme di fattori quali il sistema assicurativo di accesso al farmaco, il consumo, la ricchezza nazionale. La media, aritmetica o ponderata sulla popolazione, dei prezzi europei non può quindi misurare l'equità di un prezzo, ma è semplicemente una misura statistica utile per informarci circa la variabilità nel tempo e nello spazio dei prezzi in ambito comunitario. È ovvio che questa modalità di definire il prezzo di rimborso non può valere in modo assoluto, perché diversa è la possibilità di rimborsare tra Paesi con economie diverse. E il cosiddetto "prezzo medio europeo" male si attanaglia ai farmaci innovativi che arrivano per la prima volta.

Gli strumenti più avanzati utilizzano le analisi costo-beneficio, spesso realizzate attraverso la metodologia multidisciplinare dell'*Health Technology Assessment* (HTA – si veda oltre per i dettagli che verranno affrontati nel capitolo successivo, valutando

aspetti come *place in therapy* (cioè la valutazione di come si pone il nuovo farmaco rispetto ai farmaci già sul mercato) e la capacità di un nuovo farmaco di aumentare la sopravvivenza di un paziente, aggiustata sulla qualità di vita.

Alcuni Paesi, ad esempio il Regno Unito, utilizzano un prezzo massimo di riferimento, basato sull'entità del beneficio osservato negli studi registrativi, basato sul QUALY (*Quality Adjusted Life Years*): ad ogni QUALY viene così riconosciuto un valore economico massimo. La difficoltà a questo punto è nella misurazione e comparazione dei QUALY, quando non si tratti semplicemente di valutare l'aumento della sopravvivenza, ma altri fattori come l'impatto economico e sociale, a oltre alla qualità di vita.

Un'altra modalità di negoziare il prezzo di un farmaco innovativo è basata sui cosiddetti *Managed Entry Agreements (MEA* – si veda anche il capitolo dedicato), strumenti sia finanziari (quali la metodica del prezzo/volume), sia "clinici", nel senso che prevedono la rimborsabilità di un farmaco a determinate condizioni: ad esempio che risulti effettivamente efficace a costo di non essere più rimborsato, o rimborsato in misura minore se si rivelasse meno efficace di quanto atteso (*payment by result*).

I MEA sono utilizzati in molti Paesi, ma la loro attuazione non è sempre ideale a causa della difficoltà della misurazione dei risultati, e sono limitati a prodotti innovativi il cui rapporto costo/efficacia è spesso incerto al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, mentre prove aggiuntive raccolte nel corso della commercializzazione possono far luce sul loro effettivo valore (e qui entra in gioco la *Real World Evidence*, si veda oltre).

Idealmente, questi accordi incentivano le imprese a dimostrare, con dati solidi, spesso ottenuti in studi osservazionali cioè nella pratica clinica, gli esiti (*outcome/ performance*) dei loro prodotti. Ovviamente, questo allargamento delle prove "a favore" non dovrebbe sostituire il valore degli studi randomizzati e controllati che restano la fonte primaria delle prove da cui valutare efficacia, sicurezza ed economicità dei prodotti medicinali, ma possono supportare lo sviluppo di farmaci e conoscenza degli aspetti di effectiveness e sicurezza a lungo termine in popolazioni più ampie (più veritiere dello studio clinico registrativo). Tuttavia, esistono anche RWD che possono supportare i RCT anche per la fase registrativa (vedi ATMP, Orphans) in quanto difficile in questi casi disegnare RCT.

Da molti anni sta prendendo piede il cosiddetto "*value-based pricing*" (si veda oltre, nel capitolo dedicato) cioè la valutazione del prezzo basato sul valore complessivo del farmaco in termini di salute, parametrando il tutto anche sulla possibilità di abbattere costi sanitari che stanno a valle della malattia. Si tratta di introdurre una prospettiva di sistema, con una valutazione che includa anche il valore sociale del farmaco e il suo impatto sulla salute di popolazione. Certo, se non bilanciato anche da una valutazione dei costi sostenuti e del potenziale bacino di utilizzatori, il value-based pricing potrebbe portare (e in qualche caso è successo) alla fissazione di prezzi straordinariamente alti.

Infine, occorre tener presente la frequente evoluzione della storia di un prodotto medicinale, che spesso viene lanciato per una specifica indicazione terapeutica, che, nel tempo, evolve, allargando la platea dei possibili utenti (estensione di indicazione). È il caso di molti farmaci orfani, inizialmente registrati e rimborsati a prezzi altissimi per una malattia rara che poi allargano il bacino dei potenziali utenti con nuove indicazioni cliniche. È chiaro, o così dovrebbe, che in questo caso il prezzo di rimborso fissato all'inizio andrebbe rinegoziato.

Poi, ovviamente, molti Paesi, utilizzano, per la rivalutazione del prezzo di un medicinale, la leva della scadenza brevettuale, cioè l'arrivo di farmaci equivalenti o generici (per i farmaci chimici) o di farmaci biosimilari (per i farmaci biologici) che ovviamente hanno costi più bassi.

3.3. Elenco di proposte emerse da documenti prodotti dalle associazioni di pazienti e dagli "stakeholder pubblici"

Gli attuali modelli di tariffazione non supportano un accesso equo ai farmaci. Molti ritengono che i nuovi farmaci siano troppo costosi e minaccino non solo l'equità di accesso, ma anche la sostenibilità a lungo termine dei sistemi sanitari e sociali europei. I sistemi sanitari si trovano dunque ad affrontare obiettivi contrastanti: fornire un accesso equo ai farmaci innovativi, evitando al contempo l'escalation dei costi. Purtroppo, troppo spesso si cerca di trovare un equilibrio, scaricando una parte maggiore del costo dei farmaci sui pazienti, attraverso la limitazione dei rimborsi o l'aumento dei ticket: strategie che non solo sono inaccettabili dal punto di vista dell'equità, ma anche controproducenti, in quanto peggiorano i risultati sanitari e aggravano le disuguaglianze sociali. Anche il **razionamento**, cioè la limitazione dell'accesso a un numero definito di pazienti per motivi esclusivamente economici, mina i principi di solidarietà ed equità. Questa strategia, infatti, minaccia esistenzialmente gli interessi dei pazienti a cui viene negato l'accesso nonostante le necessità mediche.

Per cercare di ridurre i prezzi dei farmaci, gli Stati membri praticano i cosiddetti **prezzi di riferimento esterni** (ERP). Se da un lato ciò può generare risparmi e spazio per spostare i costi nel breve termine, dall'altro comporta notevoli svantaggi per l'accesso ai farmaci da parte dei pazienti, in particolare negli Stati membri più poveri: alcuni farmaci sono inizialmente "lanciati" nei Paesi in grado di "pagare" di più, creando ritardi in altri Paesi. E' successo che un'azienda decida di non lanciare affatto un prodotto in un certo numero di Paesi, se non lo ritiene commercialmente conveniente.

La **tariffazione differenziata** è stata proposta come strategia alternativa, sia dall'industria farmaceutica sia da altre parti interessate. Si tratta di una strategia che prevede la fissazione dei prezzi in base alle diverse situazioni economiche dei vari Paesi. Finora è stata discussa soprattutto in termini di "discriminazione di prezzo", un tipo di strategia di prezzo adottata dalle aziende per ottimizzare l'accesso al mercato. Tuttavia, la tariffazione differenziata come strategia politica guidata dalla collaborazione tra gli Stati membri con l'obiettivo di migliorare l'equità di accesso è stata meno esplorata.

Recentemente, l'attenzione si è spostata sul concetto di **prezzo basato sul valore** (si veda oltre il capitolo dedicato). Questo concetto si basa sull'idea che i prezzi dei farmaci dovrebbero essere collegati ai benefici per la salute che essi apportano non solo ai pazienti ma anche alla società. Il concetto si inserisce in un dibattito più ampio sulla necessità di misurare i risultati sanitari, generalmente motivato dal desiderio di migliorare la qualità dell'assistenza e la salute pubblica, e di promuovere una maggiore trasparenza e responsabilità dei sistemi sanitari. Si propone inoltre che la tariffazione basata sul valore possa aiutare a bilanciare l'efficacia dei costi a breve termine con gli incentivi a lungo termine.

Fonte:
https://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/epf_pricing_statement_160616.pdf

Di seguito un breve riassunto delle posizioni delle **associazioni di pazienti** (European Patients' forum) sulle tematiche dell'accesso ai farmaci e della valutazione del loro prezzo:

PRINCIPI FONDAMENTALI SUL VALORE E SUL PRICING

Salute e accesso ai farmaci innovativi

1. La salute è un diritto fondamentale e un investimento critico per il benessere, lo sviluppo economico e la coesione della società.
2. I farmaci non sono un bene di consumo come gli altri; i pazienti non sono semplici consumatori e la vita dei pazienti non può essere misurata in termini puramente economici. I farmaci sono un bene pubblico essenziale e un elemento centrale della politica sanitaria.
3. Le aziende farmaceutiche devono fissare i prezzi dei nuovi farmaci in modo responsabile, per garantire che siano accessibili e convenienti. I prezzi dovrebbero considerare, tra l'altro, la relativa capacità di pagamento di un Paese, l'impatto sul bilancio, l'entità dei finanziamenti pubblici che hanno contribuito allo sviluppo di un farmaco e la necessità di garantire l'accesso universale.

La centralità dei pazienti

4. È necessaria una comprensione comune dei concetti di "innovazione", "valore" e "valore terapeutico aggiunto". I punti di vista dei pazienti dovrebbero essere al centro di questa discussione, comprese le percezioni dei pazienti sulla qualità della vita, gli endpoint clinici rilevanti per il paziente e le opinioni dei pazienti sui benefici e sui rischi.
5. I pazienti devono essere riconosciuti come il gruppo di stakeholder più importante nella valutazione dei prezzi e del valore dei farmaci, e la prospettiva del paziente deve essere al centro di ogni valutazione.
6. È necessario sviluppare quadri, strutture e metodologie per incorporare in modo significativo le evidenze dei pazienti in tutte le fasi: dal dialogo iniziale alle valutazioni delle tecnologie sanitarie, alle valutazioni di efficacia relativa e alle decisioni sui prezzi e sui rimborsi prese a livello nazionale.

Valore, prezzi e rimborsi

7. Un quadro coerente per un "accesso equo" ai farmaci innovativi che massimizzi i benefici per la società e l'accesso dei pazienti, evitando al contempo un impatto inaccettabile sui bilanci dell'assistenza sanitaria, dovrebbe essere sviluppato a livello di UE, attraverso un processo consultivo guidato dai governi con la partecipazione di tutte le parti interessate, compresi i pazienti. Tale quadro dovrebbe comprendere almeno i seguenti elementi:
- una più stretta collaborazione tra gli Stati membri per la negoziazione dei prezzi e l'ampliamento dei progetti pilota sul dialogo precoce;
 - l'adozione di principi e meccanismi comuni per stimolare e premiare l'innovazione, al fine di incoraggiare gli investimenti continui in R&S;
 - un'esplorazione più approfondita dei meccanismi di determinazione dei prezzi differenziati, delle barriere e delle potenziali soluzioni per affrontare questioni pratiche come il commercio parallelo;
 - una maggiore trasparenza, da parte delle autorità preposte alla fissazione dei prezzi e ai rimborsi, sulle loro decisioni, su come vengono prese, su quali criteri vengono utilizzati e su chi è coinvolto nel processo. Le informazioni che spiegano le decisioni devono essere disponibili in un formato facilmente accessibile e comprensibile che risponda alle domande specifiche dei pazienti e del pubblico.

Fonte:

- Il punto di vista dei pazienti sul valore e sul prezzo dei Farmaci innovativi - Forum europeo dei pazienti - Giugno 2016

- Paris, V. and A. Belloni (2013), "Value in Pharmaceutical Pricing", OECD Health Working Papers, No. 63, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>

- OECD (2018), Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264307391-en>

- Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH) (2017). Opinion on Innovative payment models for high-cost innovative medicines. https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/019_innovative_payment_models_en.pdf

- Unitaid (2016). An economic perspective on delinking the cost of R&D from the price of medicines. Geneva, World Health Organization. https://unitaid.eu/assets/Delinkage_Economic_Perspective_Feb2016.pdf

- <https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe-en>

Fonte:

- Roadmap/Inception impact assessment for the revision of the general pharmaceutical legislation: https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12963-Revisione-della-legislazione-generale-dell'UE-in-materia-di-prodotti-farmaceutici_it

- Structured dialogue on security of medicines supply: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/structured-dialogue-security-medicines-supply_en

- Pilot project 'Market Launch of Centrally Authorised Products': https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/pilot-project-market-launch-centrally-authorized-medicinal-products_en

- Study on medicines shortages: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/1f8185d5-5325-11ec-91ac-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-245338952>

- Study on optimising public procurement of medicines: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ca856a7f-7c37-11ed-9887-01aa75ed71a1>

Di seguito un elenco, non in ordine di priorità, che invece riporta diverse proposte di **stakeholder pubblici**, alcune delle quali verranno discusse più in dettaglio nei capitoli successivi di questo volume.

- » **Creare una Clearing House** europea con informazioni sul reale prezzo di rimborso dei farmaci, che condivide in modo anonimo e aggregato i dati dei diversi Paesi. (<https://euripid.eu/>)
- » **Migliorare lo scambio di informazioni** tra diverse autorità per condividere le informazioni legate ai diversi tempi del ciclo di vita di un medicinale.
- » **Creazione di modelli alternativi di finanziamento per la R&S**, che prevedano la valutazione dell'impatto di finanziatori pubblici in termini di Ricerca e Sviluppo (l'esempio è quello delle Partnership Pubblico-Privato utilizzate per le malattie neglette, che potrebbero essere estese ad altri ambiti terapeutici).
- » **Introdurre il concetto di Prezzo uniforme**, ad esempio, per tutti gli Stati membri dell'UE che poi potranno settarlo in base ai diversi livelli di reddito e alla capacità contributiva dei singoli Paesi. Nell'ambito della strategia farmaceutica per l'Europa, e sulla base degli insegnamenti tratti dalla pandemia di COVID-19, la Commissione prevede di valutare e rivedere la legislazione generale dell'UE sui medicinali per uso umano al fine di garantire un sistema normativo a prova di crisi e adeguato alle esigenze future. La revisione mirerà a:
 - garantire l'accesso a medicinali a prezzi accessibili
 - promuovere l'innovazione, anche nei settori in cui sussistono esigenze mediche non soddisfatte
 - migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento
 - adattarsi ai nuovi sviluppi scientifici e tecnologici
 - ridurre la burocrazia
- » **Accelerare l'accesso al mercato per i medicinali che presentano vantaggi potenzialmente significativi.** La Food & Drug Administration (FDA) statunitense e l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) hanno già attuato vari percorsi di approvazione per accelerare l'accesso al mercato per trattamenti potenzialmente in grado di modificare in modo significativo la storia naturale di una malattia (i cosiddetti *farmaci breakthrough*).
- » **Facilitare la cooperazione nella valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA).** Questo è l'obiettivo della nuova regulation europea sull'HTA (vedi oltre, il capitolo dedicato)
- » **Incoraggiare la cooperazione nelle trattative sui prezzi**, nei contratti o negli appalti. Questo è già in atto in una certa misura (ad esempio, l'accordo BeNeLuxAI e l'accordo di La Valletta) aumentando il potere negoziale degli acquirenti, la concorrenza tra i venditori e imponendo una maggiore disciplina nei processi di negoziazione e di determinazione dei prezzi.
- » **Promuovere l'utilizzo di farmaci generici e biosimilari.**
- » **Valutare la possibilità di gare d'appalto congiunte (è stato realizzato nel caso della pandemia Covid19)**
- » **Promuovere la concorrenza sui mercati dei brevetti.**
- » **Esplorare la possibilità di rimborsi "a pacchetto" per patologia o area di cura, ad esempio in oncologia (i cosiddetti "bundle payments, vedi oltre).**
- » **Promuovere la concorrenza sui mercati non coperti da brevetto.**

- » **Perfezionare e uniformare la metodica del Value Based pricing (vedi oltre).**
- » **Introdurre norme speciali quando l'impatto previsto sul bilancio è elevato.** Un esempio è il sistema che l'Australia ha messo in atto, che prevede un approccio all'*you can eat* sulle terapie HCV, negoziando un prezzo complessivo massimo e garantito, stimato sulla platea dei possibili beneficiari (che tuttavia possono anche aumentare, senza aggravio di spesa). Determinando in anticipo la magnitudo, si dà da' certezza sia all'industria sia alle autorità preposte al rimborso. Si potrebbe anche cominciare a pensare a un sistema simile riflettendo sull'auspicato avvento di uno o più trattamenti efficaci per la cura di condizioni altamente prevalenti, e la cui incidenza è destinata ad aumentare ulteriormente, come ad esempio la Malattia di Alzheimer. **Quindi sarebbe auspicabile passare dal product-based pricing a disease-based pricing.**
- » **Sviluppare nuovi incentivi "push and pull" per l'innovazione, ad esempio** per incoraggiare l'innovazione in settori con *unmet need*, come i nuovi antimicrobici che contrastino il problema globale delle resistenze, la demenza non-vascolare e le malattie rare (aspetto già trattato nel volume 2).
- » **Creare partenariati pubblico-privati per lo sviluppo di nuovi prodotti**, dando priorità a investimenti nella ricerca che ad oggi non attraggono il settore privato, ma nei quali il settore pubblico può contribuire in modo sostanziale allo sviluppo di prodotti specifici. In questo caso, l'accesso a prezzi accessibili potrebbe essere garantito da **licenze volontarie o dall'acquisto dei brevetti.**
- » **Rafforzare la base informativa pubblica sui costi di ricerca e sviluppo, sganciandoli dai costi che derivano da acquisizioni.**
- » **Aumentare la trasparenza dei prezzi nei mercati farmaceutici.** L'opacità dei mercati farmaceutici è elevata e in aumento, anche a causa del proliferare di accordi riservati tra l'industria e gli enti pubblici che si occupano dei rimborsi.
- » **Incrementare il cosiddetto Horizon Scanning**, un'attività essenziale affinché gli enti e le agenzie pubbliche che rimborsano i prezzi dei farmaci non si facciano trovare impreparati all'immissione sul mercato e alla diffusione di nuovi medicinali: si tratta di capire per tempo cosa sta arrivando in termini di medicinali innovativi (le cosiddette pipeline farmaceutiche), per valutarne e prevederne l'impatto in termini di spesa e soprattutto in termini di salute delle persone, ma anche del potenziale impatto sui sistemi sanitari. Molti Paesi sono stati certamente colti di sorpresa quando il primo farmaco contro l'HCV è arrivato sul mercato e non aveva accantonato le risorse necessarie. Anche l'arrivo di nuove combinazioni di farmaci anti-HCV andava prevista per tempo, perché ha ovviamente indotto una drastica riduzione dei prezzi.
- » **L'horizon scanning** non deve essere però solo una lista di quello che sta arrivando (attualmente i report AIFA si limitano a questo) ma analisi che descrivono in maniera dinamica la modifica all'interno di area terapeutica sia in termini di efficacia relativa (quindi gain di beneficio clinico) ma anche di costi da affrontare. L'analisi dovrebbe anche anticipare spostamenti di budget da un'area all'altra, potenziamenti o depotenziamenti in base alle priorità Pesate (e riconosciute come tali da tutti gli attori del sistema).

3.4 Health Technology Assessment (HTA) e ruolo della Real World Evidence (RWE)

3.4.1. Health Technology Assessment

L'HTA è la valutazione sistematica delle proprietà e degli effetti di una tecnologia sanitaria (quindi non solo farmaci ma anche dispositivi medici e procedure diagnostiche e chirurgiche), che affronta gli effetti diretti e previsti di questa nuova tecnologia, nonché le sue conseguenze indirette e non volute, e che mira principalmente a un processo decisionale informato sulle tecnologie.

(Si veda anche: O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T; International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. Int J Technol Assess Health Care. 2020 Jun;36(3):187-190. doi: 10.1017/S0266462320000215)

Lo scopo principale dell'HTA è quello di informare *i decisori* per le tecnologie in ambito sanitario, dove il policy-making è usato in senso lato per includere le decisioni prese, ad esempio, a livello individuale o di paziente, di fornitore di assistenza sanitaria o di istituzione, o a livello regionale, nazionale e internazionale.

L'HTA viene utilizzata per il processo decisionale da parte di:

- Agenzie di HTA (per formulare una raccomandazione verso i decisori utile alla commercializzazione e rimborsabilità di una tecnologia)
- Payer (se e quanto pagare per una tecnologia)
- Fornitori di servizi sanitari (per supportare le decisioni sull'acquisizione e la gestione)
- Clinici e pazienti (per identificare l'uso più appropriato degli interventi)
- Funzionari dei dipartimenti sanitari governativi (che valutano programmi di sanità pubblica)
- Aziende che producono tecnologia sanitaria (per identificare opzioni di sviluppo del prodotto)
- Pazienti o Associazioni Pazienti

La selezione della tecnologia da valutare dipende dalla strategia farmaceutica del singolo Paese (legislazione) e chiaramente dal tipo di tecnologia.

Il costo potenziale, l'impatto percepito sui risultati per il paziente e il "burden" della malattia sono tra i principali criteri di selezione delle tecnologie sanitarie per l'HTA, anche se l'HTA viene solitamente utilizzata per le nuove tecnologie, piuttosto che per quelle consolidate o ampiamente utilizzate.

I risultati di una valutazione HTA possono avere importanti implicazioni per i pazienti e i medici, per i fornitori di servizi, per i produttori, ecc. Per questo, l'HTA deve essere **accessibile, inclusiva, trasparente e imparziale**, e i metodi e i dati utilizzati, nonché le modalità con cui l'HTA è stata condotta, devono essere chiaramente riportate. Inoltre, eventuali conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nel processo devono essere documentati.

Il processo di HTA dovrebbe idealmente includere lo sviluppo di un documento di *scoping* dettagliato, realizzato con il coinvolgimento delle parti interessate per definire chiaramente le questioni che l'HTA deve affrontare e il suo legame con il processo decisionale relativo all'uso della tecnologia.

La domanda di ricerca deve essere pertinente al problema dei decisori. È quindi necessario definire con chiarezza, in anticipo, l'oggetto dell'HTA.

Quindi, a proposito delle decisioni:

LE PARTICOLARITÀ DELLE DECISIONI

- **Devono essere comparative**

Non si può selezionare un farmaco perchè "piace" o perchè "ci si fida", bisogna provare che sia la scelta più conveniente (concetto ampio di convenienza)

- **Devono essere trasparenti**

I cittadini devono conoscere il percorso della decisione, chi la prende e i criteri che utilizza

- **Devono essere costantemente aggiornate**

Se ci sono nuove proposte queste devono essere valutate: non esistono rendite di posizione garantite

Entela Xoxi
Corso di Market
Access -
2° parte 2018 11 13

Ecco i domini e le fasi fondamentali dell'HTA secondo il modello EUnetHTA

Domini del modello centrale di EUnetHTA

1. Problema di salute e uso attuale della tecnologia
2. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia
3. Sicurezza
4. Efficacia clinica
5. Costi e valutazione economica
6. Analisi etica
7. Aspetti organizzativi
8. Aspetti sociali
9. Aspetti legali

Fonte:
<https://www.euneth-ta.eu/>

Fasi del modello centrale di EUnetHTA

1. Definizione della tecnologia da valutare
2. Definizione del tipo di progetto
3. Pertinenza degli elementi di valutazione
4. Traduzione delle questioni rilevanti in domande di ricerca
5. Compilazione di un protocollo HTA di base
6. Ricerca
7. Inserimento dei risultati

Di seguito, invece, le fasi concettuali necessarie per la costruzione di una HTA efficace:

A. DEFINIRE CON ESATTEZZA LA TECNOLOGIA IN ESAME

(cosa si sta analizzando?)

B. COMPARATORI *(quali alternative sono disponibili? Sono state prese in considerazione tutte le alternative esistenti e ragionevoli?)*

Attenzione: qualcosa di mediocre può sembrare buono se paragonato a qualcosa di pessimo. Non includere valide alternative può far apparire buona una tecnologia quando invece sono disponibili alternative migliori. Uno strumento comparatore deve quindi costituire la pratica corrente di routine.

C. POPOLAZIONE TARGET *(chi sarà trattato con la tecnologia?)*

Paesi diversi possono avere un'epidemiologia diversa (decorso della malattia, tassi di prevalenza/incidenza, sopravvivenza, ecc.), che avrà un impatto sull'applicabilità delle stime di efficacia clinica degli studi.

D. DEFINIRE GLI ESITI ATTESI *(come saranno misurati i benefici e i rischi?)*

L'HTA dovrebbe incorporare un'ampia gamma di evidenze e risultati. Questo può essere ottenuto attraverso una revisione sistematica dei dati disponibili e delle ricerche su una determinata questione. Una revisione sistematica deve utilizzare procedure trasparenti per trovare, valutare e sintetizzare i risultati di ricerche rilevanti. Le procedure devono essere esplicitamente definite in anticipo, per garantire che l'esito sia trasparente e possa essere replicato. I risultati della revisione sistematica devono fornire il miglior livello di evidenza per quanto riguarda l'efficacia clinica e la sicurezza dell'intervento e dei comparatori. Le prove devono essere applicabili al con testo dell'HTA (cioè, la stessa popolazione, stessa malattia, stesso contesto, ecc.). Anche se le evidenze sono relative a una popolazione "simile", l'importante è che i risultati si applichino alla popolazione target dell'HTA. Tuttavia, spesso dobbiamo affrontare situazioni dove non esiste una revisione sistematica e dove la valutazione HTA si baserà su uno studio solo (e magari pure single arm) basato su endpoint non-clinici (surrogate o composite o intermedi). Ergo, la misura dell'efficacia relativa (come d'altronde anche dell'efficacia assoluta) è incertezza. Pertanto parleremo di Incertezza clinica

E. DEFINIRE L'ORIZZONTE TEMPORALE *(su quale periodo di tempo verranno misurati i benefici e i possibili effetti collaterali?)***F. CHIARIRE LA PROSPETTIVA ECONOMICA E LE MODALITÀ DI ESAME DEI BENEFICI**

- Alcuni Paesi includono una prospettiva sociale nell'HTA. In altre parole, nella valutazione vengono considerati tutti i costi e i benefici per la società.
- Altri Paesi utilizzano maggiormente la prospettiva dei servizi sanitari e sociali statali.
- Altri paesi si limitano a considerare solo i costi e i benefici che derivano per il servizio sanitario a finanziamento pubblico.
- Una prospettiva sociale completa richiede un'ampia raccolta di dati, in particolare per quanto riguarda i costi indiretti e gli impatti su persone diverse da quelle che ricevono l'intervento (ad esempio, chi si prende cura di loro), che possono essere molto difficili da raccogliere.

Entela Xoxi
Corso di Market
Access -
2° parte 2018 11 13

COSTI DIRETTI SANITARI
(1)

- Esami di laboratorio
- Visite/consulenze specialistiche
- Terapie farmacologiche
- Degenza ospedaliera
- Prestazioni riabilitative
- Prestazioni di diagnostica strumentale

COSTI DIRETTI NON SANITARI
(2)

- Trasporti
- Servizi sociali
- Assistenza informale

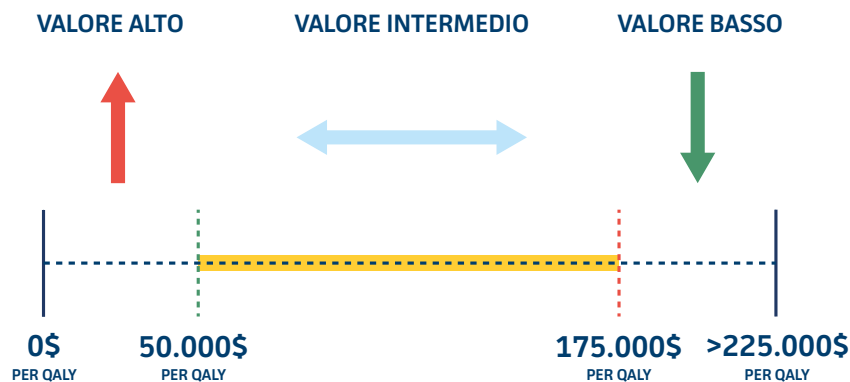
PERDITE DI PRODUTTIVITÀ
(3)

G. VALUTAZIONE DEI COSTI

Aspetti relativi alla valutazione dei costi:

- Comparatore
- Prospettiva
- Risultati/punti finali selezionati
- Efficacia vs. efficienza
- Metodo di acquisizione dei dati
- Costi diretti (assistenza sanitaria e non sanitaria)
- Costi indiretti (ad esempio, perdita di produttività)
- Costi effettivi vs. oneri/prezzi
- Costi marginali e costi medi
- Orizzonte temporale di analisi
- Scontistica
- Correzione per l'inflazione
- Uso del modello
- Analisi di sensibilità
- Risultati del report
- Fonte di finanziamento

I dati su costi, benefici, danni e risorse devono essere combinati per generare una statistica di sintesi che descriva i costi e i benefici associati alla tecnologia e a farmaci o tecnologie già esistenti ai comparatori. I dati e le evidenze devono essere analizzati utilizzando metodi appropriati e ampiamente accettati. La statistica di sintesi dovrebbe essere idealmente comparabile tra tecnologie, malattie e contesti. Di solito, questo viene tradotto in costo per QALY (*quality adjusted life year*). I risultati sono spesso sintetizzati in costo per unità di beneficio, o rapporto incrementale costo-efficacia (ICER). Questo permette di valutare l'intervento e i comparatori su un piano di scala equivalente. Il rapporto incrementale di costo-efficacia viene spesso valutato in relazione a una soglia di disponibilità a pagare (willingness to pay) per il nuovo intervento.



Fonte:
 - ICER REV (USA):
<https://icer.org/>

- NICE UK: <https://www.nice.org.uk/>

Fig. 3.4.1: come è strutturato il rapporto incrementale costo-efficacia

La categoria di misure note come anni di vita aggiustati per la salute (HALY) riconosce che i cambiamenti nello stato di salute di un individuo o nel carico di salute della popolazione dovrebbero riflettere non solo la dimensione dell'aspettativa di vita, ma anche una dimensione della qualità di vita o dello stato funzionale. I tre tipi principali di HALY sono: **anni di vita corretti per la qualità (QALY)**, **anni di vita corretti per la disabilità (DALY)** e **anni di salute equivalenti (HYE)**. Una delle caratteristiche degli HALY è che non sono specifici di una particolare malattia o condizione.

Il QALY è un'unità di risultato dell'assistenza sanitaria che combina i guadagni (o le perdite) in termini di durata e qualità della vita. I QALY sono solitamente utilizzati per rappresentare gli anni di vita successivi a un intervento sanitario, ponderati o aggiustati per la qualità della vita sperimentata dal paziente durante quegli anni. I QALY forniscono un'unità comune per molteplici scopi, tra cui: stimare l'onere complessivo della malattia; confrontare l'impatto relativo sulla salute personale e della popolazione di specifiche malattie o condizioni; confrontare l'impatto relativo sulla salute personale e della popolazione di specifiche tecnologie; effettuare confronti economici, ad esempio sul rapporto costo-efficacia (in particolare sul rapporto costo-utilità) di diversi interventi sanitari. Alcuni economisti sanitari e politici hanno proposto di stabilire delle priorità tra interventi sanitari alternativi, selezionandoli in modo da massimizzare il guadagno aggiuntivo di salute in termini di QALY. L'obiettivo è ottimizzare l'allocazione di risorse scarse e quindi massimizzare il benessere sociale. I QALY sono utilizzati di routine per valutare l'impatto o il valore delle tecnologie da alcune organizzazioni di HTA, come il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel Regno Unito. Un criterio, tuttavia, che viene oggi criticato proprio per il fatto di non riconoscere i benefici più a lungo termine, in termini sociali ed economici.

I motivi per cui il QALY potrebbe non riflettere adeguatamente il valore sociale sono legati al fatto che il QALY riflette gli anni di vita in più e il miglioramento della QoL derivanti dal trattamento. Forse si può sostenere che sia una misura ragionevole del guadagno di salute. Ma è una misura ragionevole del valore sociale? Data la natura spigolosa di alcuni strumenti utilizzati per valutare i cambiamenti nella QoL, è possibile che questi non riflettano tutti gli aspetti dei trattamenti a cui gli individui tengono. Per esempio, è improbabile che i QALY siano abbastanza sensibili da rilevare le differenze nel profilo degli effetti collaterali di trattamenti alternativi, o le differenze di convenienza derivanti da diverse forme di somministrazione (per esempio, farmaci per via orale rispetto all'infusione endovenosa). La possibilità che i QALY guadagnati non riflettano adeguatamente il valore sociale è legata al modo in cui i QALY sono normalmente aggregati nella valutazione tecnologica. Ogni guadagno in QALY viene considerato di pari valore, indipendentemente dal fatto che il guadagno derivi principalmente dal prolungamento della vita o dal miglioramento della qualità della vita. Inoltre, i QALY sono valutati allo stesso modo indipendentemente da chi li riceve.

Va tenuto presente che la determinazione dell'efficacia dei costi può dipendere dall'andamento relativo dei costi e dei benefici per la salute nell'orizzonte temporale selezionato per l'analisi. In questo caso, i miglioramenti nella salute della popolazione sono in ritardo rispetto ai costi immediati previsti per l'intervento e questo elemento va attentamente considerato.

Ovviamente non interessano solo i costi e gli effetti diretti sulla salute. Occorre infatti considerare anche altri aspetti che potrebbero avere un peso importante nella decisione. Tra questi rientrano, ad esempio, questioni etiche (la fornitura della tecnologia

può creare discriminazioni tra i diversi soggetti, diversi sottogruppi di popolazione, o compromettere i diritti civili) e aspetti legali (nuovi trattamenti e tecnologie possono dare origine a sfide legali che potrebbero avere implicazioni riguardanti questioni di responsabilità).

Infine, stanno prendendo sempre più spazio gli **esiti centrati sul paziente**, che comprendono un sottoinsieme dell'ampia gamma di esiti sanitari sopra menzionati (mortalità, morbilità, eventi avversi, qualità della vita, ecc.) Gli esiti centrati sul paziente si riferiscono agli esiti che i pazienti sperimentano in diversi contesti del mondo reale, tra cui: sopravvivenza, stato funzionale, qualità della vita, qualità della morte, sintomi, dolore, nausea, benessere psicosociale, utilità sanitaria (valore percepito dal paziente di particolari stati di salute) e soddisfazione del paziente. Sono esclusi gli esiti o altri endpoint che i pazienti non sperimentano direttamente, ad esempio la pressione sanguigna, i livelli di lipidi, la densità ossea, la carica virale o la gittata cardiaca. Gli esiti incentrati sul paziente possono essere valutati a livello generico o a livello di **malattia/condizione specifica**.

VALUTAZIONE ECONOMICA

Fonte:
eunetha
www.eunetha.eu

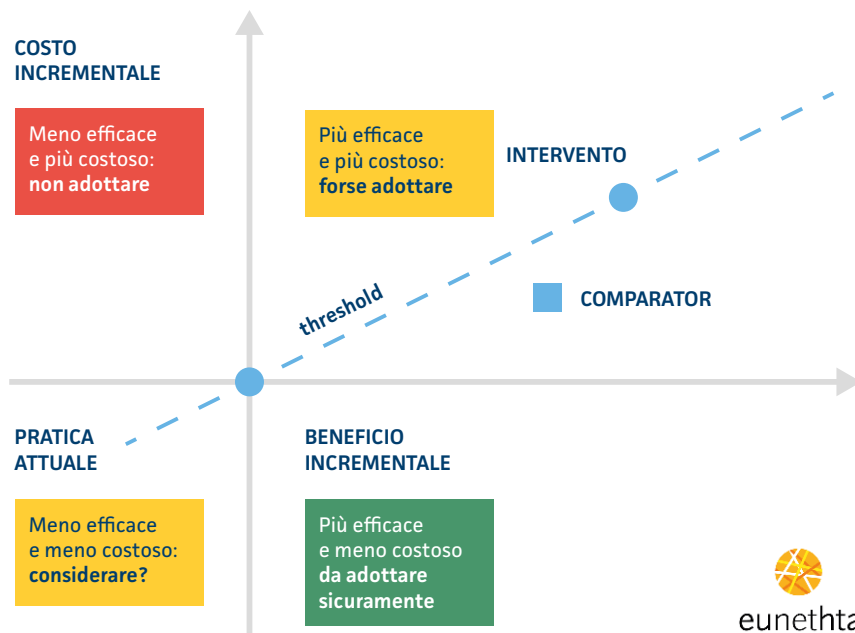


Fig 3.4.2: analisi costi benefici da effettuare per la corretta valutazione economica di un nuovo intervento

A. Proprietà e impatti valutati

- Sicurezza
- Efficacia e/o efficienza (difficile solo basandosi sui RCT)
- Attributi o impatti economici
- Impatti sociali, legali, etici e/o politici

Le proprietà, gli impatti e gli altri attributi valutati nell'HTA riguardano tutti i tipi di tecnologia. Così, ad esempio, come i farmaci, i dispositivi e le procedure chirurgiche possono essere valutati per la sicurezza, l'efficacia e il rapporto costo-efficacia, lo stesso vale per i programmi di controllo delle infezioni ospedaliere, i sistemi di revisione dell'uso dei farmaci basati su computer e i sistemi di telemedicina.

Le proprietà tecniche comprendono le caratteristiche prestazionali e la conformità alle specifiche di progettazione, composizione, fabbricazione, tolleranza, affidabilità, facilità d'uso, manutenzione, ecc.

La sicurezza è un giudizio sull'accettabilità del rischio (una misura della probabilità di un esito avverso e della sua gravità) associato all'uso di una tecnologia in una determinata situazione, ad esempio per un paziente con un particolare problema di salute, da parte di un medico con una certa formazione o in un determinato contesto terapeutico.

Efficacia ed efficienza si riferiscono entrambe alla capacità di una tecnologia di funzionare, cioè di raggiungere lo scopo prefissato, di solito in base alle variazioni di uno o più esiti sanitari specifici o "endpoint", come descritto di seguito. Una tecnologia che funziona in condizioni attentamente gestite non sempre funziona altrettanto bene in condizioni più eterogenee o meno controllate.

Nell'HTA, l'**efficacia** si riferisce al beneficio derivante dall'uso di una tecnologia per un particolare problema in condizioni ideali, ad esempio nell'ambito del protocollo di un RCT accuratamente gestito, che coinvolge pazienti che soddisfano criteri strettamente definiti o che viene condotto in un "centro di eccellenza". L'**efficienza** si riferisce invece ai benefici derivanti dall'uso di una tecnologia per un particolare problema in condizioni generali o di routine, ad esempio da parte di un medico in un ospedale di comunità per una varietà di tipi di pazienti. Mentre l'efficacia risponde alla domanda "Può funzionare?" (nelle migliori condizioni), l'efficienza risponde alla domanda "Funziona?" (nelle condizioni reali).

I medici, i pazienti, i manager e i politici sono sempre più consapevoli delle implicazioni pratiche delle **differenze tra efficacia ed efficienza**. I ricercatori utilizzano **registri, database** (ad esempio, di richieste di pagamento da parte di terzi e dati amministrativi) e altri dati epidemiologici e osservazionali per individuare possibili associazioni tra l'uso di tecnologie e gli esiti dei pazienti in contesti di pratica generale o di routine. Trattandosi di studi osservazionali, la loro **validità** per stabilire connessioni causali tra interventi ed esiti dei pazienti è limitata rispetto agli studi sperimentali, in particolare agli RCT. Tuttavia, gli studi osservazionali possono essere utilizzati per generare ipotesi per studi sperimentali e possono **fornire prove di efficacia che possono integrarne altre, suggerendo se i risultati ottenuti in condizioni ideali possono essere estesi alla pratica di routine**. Come illustrato di seguito, alcuni tipi di studi sono progettati per includere gruppi di pazienti e contesti diversi. È qui che risiede il valore dei Real World Data, un argomento che verrà trattato in un capitolo successivo di questo volume.

COINVOLGIMENTO DEI DIVERSI STAKEHOLDER

Una HTA ben fatta dovrebbe coinvolgere tutto gli stakeholder (cioè le parti che potrebbero essere interessate dalla decisione, quali pazienti, medici, produttori, payers, ecc.). È essenziale coinvolgere le parti interessate nel processo in modo continuo (attraverso la partecipazione) o in momenti selezionati (attraverso consultazioni), o con un mix di approcci.

Per essere utile, l'HTA deve supportare il processo decisionale. L'implementazione dei risultati dell'HTA deve quindi essere monitorata. Un decisore può non seguire necessariamente i consigli di una HTA (per motivi legittimi). Tuttavia, è necessario capire se si tratta di un fallimento da parte dell'HTA, perché il rapporto tra i risultati di un HTA e il processo decisionale (per esempio da parte di un "payer") deve essere trasparente. Se il decisore agisce in contrasto con il parere fornito, deve dunque esserne chiaro il motivo. In molti Paesi esiste una separazione tra l'agenzia HTA e il decisore (agenzia regolatoria o payer regionale), quindi la trasparenza del processo decisionale non è sotto il controllo dell'agenzia.

HORIZON SCANNING, UN IMPERATIVO PER CHIUNQUE SI OCCUPI DI HTA

La richiesta di informazioni tempestive su interventi sanitari nuovi, emergenti ed esistenti e sulle relative tendenze ha spinto lo sviluppo e l'evoluzione delle funzioni di "horizon scanning". L'horizon scanning ha molteplici scopi, tra cui, ad esempio:

- » Identificare i potenziali argomenti oggetto di HTA e le informazioni per stabilire le priorità.
- » Identificare le aree di cambiamento tecnologico
- » Anticipare e identificare nuove indicazioni o usi delle tecnologie.
- » Identificare le variazioni nell'uso delle tecnologie
- » Identificare l'uso inappropriato delle tecnologie, compreso l'uso eccessivo, l'uso insufficiente e l'uso improprio.
- » Prevedere gli impatti economici e sulla salute delle tecnologie.
- » Identificare i livelli di miglioramento dell'efficacia in relazione ai costi aggiuntivi (rapporto costo-efficacia) di una nuova tecnologia.
- » Anticipare le potenziali implicazioni sociali, etiche o legali delle tecnologie.
- » Pianificare la raccolta di dati per monitorare l'adozione, la diffusione, l'uso e l'impatto delle tecnologie.
- » Consentire ai fornitori di assistenza sanitaria, ai payers e ai pazienti di pianificare, adattarsi e gestire i cambiamenti tecnologici, comprese le tecnologie "nascenti"/emergenti e le tecnologie "in via di estinzione" (che stanno diventando obsolete) per un potenziale disinvestimento.

QUANDO LA VALUTAZIONE HTA DIVENTA PRIORITARIA:

- » Elevato carico individuale di morbidità, mortalità o disabilità.
- » Elevato carico di morbidità, mortalità o disabilità sulla popolazione.
- » Alto costo unitario/individuale di una tecnologia o di un problema sanitario.
- » Alto costo aggregato/sulla popolazione di una tecnologia o di un problema sanitario.
- » Variazioni sostanziali nella pratica.
- » Segnalazioni di eventi avversi inattesi.
- » Potenziale di impatto sulla pratica dei risultati dell'HTA.
- » Potenziale impatto dei risultati dell'HTA sugli esiti o sui costi per i pazienti
- » I risultati disponibili non sono ben diffusi o adottati dagli operatori.
- » Necessità di prendere una decisione normativa.

- » Necessità di prendere una decisione di pagamento (ad esempio, fornire una copertura o includere nelle prestazioni sanitarie una determinata tecnologia).
- » Necessità di prendere una decisione in merito all'acquisizione o all'implementazione di un programma sanitario.
- » Risultati scientifici "rivoluzionari" recenti o previsti.
- » Sono disponibili nuovi risultati di ricerca su cui basare l'HTA.
- » Fattibilità del programma di valutazione, dati i vincoli di risorse (finanziamenti, tempo a disposizione).

QUANDO UN'ANALISI HTA ANDREBBE AGGIORNATA (e cosa fare a riguardo):

- » Riconoscere che l'HTA deve avere la capacità di rivisitare gli argomenti secondo le necessità, sia periodicamente (ad esempio, ogni due o cinque anni), sia in seguito a cambiamenti importanti avvenuti dopo la preparazione del rapporto HTA originale.
- » Documentare nei rapporti di HTA le fonti di informazione, le ipotesi e i processi utilizzati. Queste informazioni "di base" consentiranno ai programmi di HTA e ad altri gruppi interessati di riconoscere meglio il momento della rivalutazione.
- » Come in un'analisi di sensibilità, nei rapporti di HTA è possibile indicare quali entità di cambiamento nelle variabili chiave (ad esempio, l'accuratezza di un test diagnostico, l'efficacia di un tipo di farmaco, i tassi di aderenza dei pazienti, i costi) comporterebbero un cambiamento significativo nei risultati del rapporto.
- » Nei rapporti di HTA si segnala qualsiasi ricerca in corso, il lavoro su tecnologie di nuova generazione, le tendenze della popolazione o altri sviluppi che potrebbero richiedere una nuova valutazione.
- » Avere o sottoscrivere una funzione di horizon scanning o di monitoraggio per aiutare a rilevare cambiamenti significativi nelle tecnologie, nel loro utilizzo o in altri sviluppi che potrebbero innescare una rivalutazione.

HTA E "MANAGED ENTRY AGREEMENTS":

Quando l'HTA viene utilizzata per informare le decisioni di rimborso di una nuova tecnologia (o di una nuova applicazione di una tecnologia esistente), è possibile che si riscontrino prove promettenti, ma non definitive, relative all'efficacia, alla sicurezza, all'impatto economico o ad altri attributi importanti per i payers e per gli altri stakeholder. In questi casi, piuttosto che ritardare la copertura fino a quando non saranno disponibili prove più solide, i payers possono cercare un accordo per il cosiddetto "**ingresso gestito**" della nuova tecnologia (si veda oltre per maggiori dettagli).

Questi accordi offrono diverse forme di potenziale beneficio. Possono consentire l'accesso a determinati tipi di pazienti per i quali le prove esistenti suggeriscono un beneficio netto per la salute, fornire una certa compensazione finanziaria per generare prove migliori in assenza di rimborso, consentire il perfezionamento della tecnica clinica e dell'erogazione dei servizi e costruire competenze ed esperienze tra medici e altri fornitori.

A partire dagli anni Novanta, payers governativi e privati hanno fornito alcune forme di copertura per alcune tecnologie "sperimentali" o "in fase di sperimentazione", allo scopo di raccogliere prove per elaborare politiche di copertura più consapevoli. Più di recente, queste forme di "copertura condizionale" sono state riassunte sotto il termine più ampio di "ingresso gestito".

Intenzionalmente o meno, i payers hanno da tempo rimborsato le tecnologie in fase di sperimentazione, in alcuni casi anche prima degli anni Novanta. Negli Stati Uniti, tali casi hanno incluso il rimborso di molti usi off-label di farmaci approvati per altre indicazioni, di farmaci con designazione di "trattamento di un nuovo farmaco sperimentale" (IND) da parte della FDA, di alcuni dispositivi valutati con designazione di

esenzione per dispositivi sperimentali (IDE) da parte della FDA, di alcune procedure mediche e chirurgiche fornite nell'ambito di studi clinici qualificati e di alcune tecnologie la cui copertura è stata imposta per legge.

Ingresso gestito si riferisce a una serie di approcci di pagamento innovativi che forniscono ai pazienti a determinate condizioni. Gli scopi principali sono la **gestione dell'incertezza sulla sicurezza, l'efficacia o il rapporto costo-efficacia, l'impatto sul budget e l'utilizzo della tecnologia per ottimizzare le prestazioni**. Nel quadro generale dell'ingresso gestito, due tipi principali che si basano, almeno in parte, sugli esiti sanitari sono la copertura condizionale e il rimborso legato alle prestazioni. La copertura condizionale comprende la **copertura con sviluppo dell'evidenza** (CED) e la continuazione condizionale del trattamento.

La CED, un'ampia categoria di ingresso gestito, si riferisce alla copertura limitata di una nuova tecnologia in parallelo a una specifica raccolta di dati per fornire prove più solide sull'efficacia, la sicurezza o altri impatti della tecnologia di interesse per i payers. Ciò consente un certo accesso anticipato dei pazienti alla tecnologia, riducendo al contempo l'incertezza attraverso l'esperienza nella pratica clinica reale e generando prove per informare le politiche di copertura riviste e le decisioni di pratica clinica. Due tipi di rimborsi legati alle prestazioni sono la garanzia dei risultati, in cui il pagamento (o gli sconti) dipendono dal raggiungimento di obiettivi predeterminati in termini di risultati sanitari, e il modello o processo di cura, come l'impatto dimostrato sulle decisioni cliniche o l'aderenza del paziente ai regimi prescritti.

3.4.2. Alcune criticità dell'HTA in ambiti farmaceutici particolari

Una delle sfide principali è l'incertezza, spesso significativa, che circonda il grado di beneficio clinico offerto da un nuovo farmaco al momento dell'ingresso sul mercato.

In **oncologia**, i nuovi prodotti e le nuove indicazioni sono spesso approvati nelle prime fasi di sviluppo, sulla base di endpoint surrogati o di prove provenienti da studi non randomizzati, il che può portare a una sovrastima del beneficio clinico. Ciò è dovuto in gran parte al desiderio di facilitare l'accesso rapido a terapie promettenti in aree di bisogno non soddisfatte o non adeguatamente soddisfatte, ma con il risultato che i payers possono avere difficoltà a determinare il valore di questi prodotti e a prendere decisioni sicure su copertura e prezzi.

Finora, un approccio comune per affrontare l'incertezza è stato l'uso di accordi di ingresso gestito, principalmente con l'obiettivo di gestire i rischi finanziari. Tuttavia, per la maggior parte, questi accordi non hanno contribuito a ridurre le incertezze relative ai benefici clinici dei trattamenti in questione (e, di conseguenza, alla loro efficacia in termini di costi), anche se ciò potrebbe essere possibile con una maggiore attenzione alla progettazione degli accordi e con approcci più armonizzati tra i vari Paesi.

Un'altra sfida importante è rappresentata dal fatto che molti prodotti hanno **indicazioni multiple**, che possono essere state approvate in rapida successione e con diversi gradi di beneficio clinico.

Si ipotizza che i **prezzi basati sulle indicazioni** (IBP) garantiscano un migliore accesso (rispetto a un unico prezzo "alto" che porta a restrizioni di copertura) e consentano alle aziende di catturare una quota maggiore del surplus generato (rispetto a un unico prezzo "basso"), inviando così segnali "appropriati" agli innovatori. La copertura di ogni indicazione aggiuntiva di un prodotto, inoltre, spesso porta a una riduzione del prezzo per riflettere l'aumento di volume previsto, anche nei Paesi disposti a tenere conto dei valori differenziali tra le indicazioni.

Anche la determinazione del prezzo dei prodotti utilizzati in combinazione con altri trattamenti è una sfida emergente, con 16 terapie "di combinazione" approvate in Europa alla fine del 2019 e una miriade di studi clinici in corso, in particolare la combi-

Fonte:
<https://www.oecd.org/health/health-systems/addressing-challenges-in-access-to-oncology-medicines.htm>

nazione di nuove immunoterapie con altre terapie mirate.

Spesso la richiesta di copertura viene presentata dallo sponsor di un nuovo prodotto (la terapia "add-on"), da utilizzare in combinazione con un prodotto esistente (la terapia "backbone"). Gli enti che si occupano di HTA valutano il valore della terapia combinata rispetto a un comparatore (di solito la terapia di base) e i payers determinano la loro disponibilità a pagare (willingness to pay, WTP) per la combinazione. Quando i due prodotti sono già commercializzati in altre indicazioni, la somma dei due prezzi è spesso ben al di sopra della WTP del pagatore, rendendo necessari aggiustamenti di prezzo al ribasso per una o entrambe le terapie costituenti. In un mondo ideale, il prezzo sarebbe fissato in modo da riflettere i rispettivi contributi dei farmaci che lo compongono al beneficio clinico complessivo del trattamento, ma non c'è consenso su un quadro definito con cui attribuire queste quote. Inoltre, quando i prodotti usati insieme sono venduti da aziende diverse, la legge sulla concorrenza può precludere la negoziazione di accordi tra le aziende sui prezzi da applicare ai singoli prodotti. Ed è in questo settore che la **Real World Evidence** (si veda capitolo successivo) potrebbe svolgere un ruolo determinante: nella rivalutazione dell'efficienza a lungo termine dei nuovi trattamenti innovativi per il cancro.

Un altro settore biotecnologico straordinariamente innovativo è rappresentato dalle **ATMP** (*Advanced Therapy Medicinal Products*) per le quali le valutazioni relative a costi e benefici sono di estrema complessità. Le ATMP sono materiale cellulare o genetico, ma anche 'algoritmi' personalizzati. Sono beni tangibili o intangibili? Certamente sono beni prodotti grazie alla ricerca scientifica con la finalità di guarire patologie e dunque con effetti duratori sulla salute, il benessere delle persone, il potenziale produttivo e i costi sanitari. Le ATMP sono prodotti di processi complessi, caratterizzati da una componente di ricerca rilevante. Il primo requisito per poter considerare le ATMP beni di investimento (quindi esclusi dal concetto di spesa corrente) può quindi essere considerato rispettato.

Il processo produttivo avviene in una prima fase in laboratorio, e in una seconda fase all'interno dell'organismo, in modo continuo nel corso del tempo, e con caratteristiche personalizzate rispetto alla persona. Un aspetto distintivo delle ATMP, rispetto ai tradizionali farmaci è che, dopo la 'trasfezione' nell'organismo, la successiva fase del processo produttivo è interna all'organismo ed è continuo nel corso del tempo. È questa caratteristica che consente alle ATMP di mantenere la loro azione curativa determinando un miglioramento permanente o prolungato nel tempo nello stato di salute e dunque nella vita affettiva e lavorativa delle persone.

Sulla base delle precedenti considerazioni sembrano esserci elementi sufficienti per poter comprendere le ATMP come componente immateriale dei benefici fissi lordi. D'altra parte, il perimetro dei beni intangibili è materia in corso di studio e discussione in ambito internazionale: a livello europeo operano diversi gruppi di lavoro informali promossi dalla Commissione e da Eurostat. In altre parole, la valutazione del "valore" delle ATMP potrebbe stimolare l'importante discussione sulle metodologie di stima degli effetti di investimenti nella sanità sul benessere della popolazione e sul reddito prodotto. Ad oggi, purtroppo, a livello europeo, la valutazione "contabile" delle spese sanitarie rientra tra le spese correnti, a differenza - ad esempio - delle spese per gli armamenti, che sono calcolati come "investimenti".

Fonti:

1. Corso di formazione EUnetHTA (Rete europea per la valutazione delle tecnologie sanitarie) per gli stakeholder https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Training_SF2014_key_principles_of_hta.pdf

2. CS Goodman. HTA 101 - INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf

3. OECD - Addressing challenges in access to oncology medicines <https://www.oecd.org/health/health-systems/addressing-challenges-in-access-to-oncology-medicines.htm>

4. VITA - La valutazione delle spese per le Terapie Avanzate - Le ragioni di un nuovo approccio economico e contabile https://www.cittadinanzattiva.it/multi-media/files/progetti/VITA_La_valutazione_delle_spese_per_le_Terapie_Avanzate_1.pdf

3.5 Real World Evidence

I dati del mondo reale (Real World Evidence - RWE) sono già utilizzati nella regolamentazione dello sviluppo, dell'autorizzazione e della supervisione dei farmaci nell'Unione Europea. Il loro ruolo nel monitoraggio della sicurezza e nell'epidemiologia delle malattie è ben consolidato, mentre il loro valore probatorio per altri casi d'uso, in particolare per dimostrare l'efficacia di un trattamento farmacologico nel tempo, è ancora oggetto di valutazione.

Fonte:
<https://www.ema.europa.eu/en/news/vision-use-real-world-evidence-eu-medicines-regulation>

Perchè la Real World Evidence è importante ? Ecco una serie di motivi legati agli studi randomizzati (RCT):

- » Difficoltà nel Valutare Efficacia vs. Effectiveness, può essere inutile, inappropriato, inadeguato o impraticabile (per esempio all'inizio del ciclo di vita di un farmaco per un'esigenza medica elevata, con una popolazione ridotta e nessun comparatore standard.
- » Numero insufficiente di pazienti e definizione a priori delle caratteristiche rispetto a quella post hoc.
- » Pazienti esclusi per età, co-morbidità, farmaci concomitanti
- » Problemi etici, in particolare per quanto riguarda l'equipoise
- » Comparatori: potrebbero non rappresentare lo Standard of Care
- » Esiti: possono riportare esiti intermedi piuttosto che i principali esiti di salute
- » Tempi: potrebbero essere troppo brevi
- » Setting: potrebbe non rappresentare la pratica tipica

Solo a titolo di esempio, durante la pandemia di coronavirus, la RWE ha fornito rapidamente prove d'impatto sulla sicurezza e sull'efficacia dei vaccini, ci hanno ricordato l'importanza di metodi di studio solidi e trasparenti e sono state utilizzate per passare da una autorizzazione definitiva.

Nel dicembre 2018, la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha pubblicato

il suo quadro di riferimento per la RWE basato su tre pilastri: se le RWE sono idonee all'uso, se il disegno dello studio può fornire prove adeguate e se la conduzione dello studio soddisfa i requisiti normativi.

Nel 2019 l'Unione Europea ha pubblicato il quadro OPTIMAL per le RWE, anch'esso costituito da tre pilastri (operativo, tecnico e metodologico)

Più recentemente, l'approccio dell'UE colloca le RWE nel più ampio contesto dei big data ed è guidato dalle raccomandazioni prioritarie della Big Data Task Force. Queste raccomandazioni vengono attuate attraverso il Big Data Steering Group e il secondo piano di lavoro pluriennale è stato pubblicato nell'agosto 2021. Di seguito è riportato il suo piano di lavoro con i suoi 11 workstream.

Fonte:

European Commission European Health Data Space - https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_en

1. DARWIN UE
2. QUALITÀ dei DATI
3. RILEVABILITÀ dei DATI
4. COMPETENZE
5. PROCESSI di BUSINESS
6. CAPACITÀ ANALITICA
7. CONSIGLI degli ESPERTI
8. GOVERNANCE dei DATI
9. COLLABORAZIONE INTERNAZIONALE
10. COINVOLGIMENTO degli STAKEHOLD
11. STRATEGIA per i DATI VETERINARI

Fig. 3.5: gli 11 workstream del nuovo piano di lavoro del Big Data Steering Group

Fonti:

- Peter Arlett1, Jesper Kjær, Karl Broichand Emer Cooke - CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 111 NUMBER 1 | January 2022

- IQVIA_A lifecycle approach to the use of RWE in HTA submissions https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/infographics/rwe_poster_htai_07june2022_vf.pdf

- Facey KM, Rannanheimo P, Batchelor L, Borchardt M, de Cock J. Real-world evidence to support Payer/HTA decisions about highly innovative technologies in the EU-actions for stakeholders. Int J Technol Assess Health Care. 2020 Sep 3:1-10

Il piano di lavoro pone l'accento sulla collaborazione tra le parti interessate e con i partner normativi internazionali. Questo lavoro deve essere visto anche nel più ampio contesto politico dell'UE, in particolare per quanto riguarda i piani della Commissione europea per uno Spazio europeo dei dati sanitari.

Riconoscendo diversi quadri di riferimento per concettualizzare le sfide e le opportunità delle RWE, le due principali priorità per l'Unione Europea sono quelle di consentire l'uso e stabilirne il valore per il processo decisionale normativo.

Per consentire l'uso dei dati del mondo reale è necessario lavorare su più fronti con tutte le parti interessate, compresi i pazienti, gli operatori sanitari, l'industria, le agenzie di regolamentazione e di sanità pubblica, gli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie, i payers e il mondo accademico.

È comunque evidente che gli enti regolatori iniziano a considerare le evidenze al di là degli studi randomizzati e controllati e stanno incorporando la RWE nei loro processi di approvazione. È comunque importante sottolineare il concetto che la RWE va utilizzata per **aumentare le evidenze degli RCT**, piuttosto che accettare la RWE di per sé.

È quindi necessario stabilire un quadro di riferimento per la qualità dei dati, non solo per la RWE ma per tutti i dati utilizzati nel processo decisionale regolatorio, lungo l'intero ciclo di vita dei farmaci: dall'epidemiologia delle malattie che supporta le decisioni sullo sviluppo dei prodotti, agli studi sulla sicurezza dei prodotti in commercio che consentono una valutazione rapida e solida sulla sicurezza dei farmaci. Questo porterà benefici a tutte le parti interessate, sostenendo la ricerca dell'industria sui propri prodotti, supportando la valutazione delle tecnologie sanitarie e le decisioni dei payers e, in ultima analisi, facilitando l'accesso dei pazienti a prodotti nuovi e utilizzati in modo ottimale.

3.6 EUnetHTA e la nuova HTA Regulation europea

Dal 2010 al 2021 l'attività di EUnetHTA, European network for Health Technology Assessment, si è concentrata sulla produzione e applicazione pivotale degli strumenti metodologici abilitanti la valutazione congiunta delle tecnologie (dalle linee guida per le comparazioni indirette a quelle sulla valutazione degli endpoint nelle sperimentazioni).

Dal 2021, considerato che la data di applicazione del nuovo regolamento HTA è posticipata al 2025, l'Agenzia esecutiva per la salute e il digitale (HaDEA) ha affidato al consorzio 'EUnetHTA 21' il ruolo di traghettatore. Il contratto di servizio di 24 mesi finanzia la prosecuzione della cooperazione fra gli Stati Membri in materia di HTA avviata nel corso delle 3 precedenti Joint Action, 2010-2012, 2012-2015 e 2016-2021.

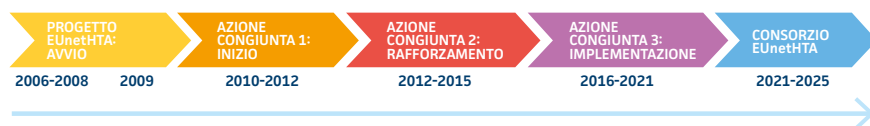


Fig. 3.6.1: come si è sviluppata EUnetHTA

EUnetHTA 21, più snella in termini di rappresentanza (13 Stati Membri invece di 81 partner fra Agenzie regolatorie e HTA bodies, tra queste l'Italia viene rappresentata da AIFA) ha gestito la consultazione pubblica e redazione dei documenti 'deliverables' utili all'avvio delle attività di Joint Clinical Assessment e Joint Scientific Consultation. A distanza di oltre un anno dal dicembre 2021, data di adozione del Regolamento, molto è stato detto riguardo l'inefficienza del precedente modello di cooperazione fra gli Stati Membri in tema di valutazioni congiunte. In tal senso è opportuno ricordare come negli ultimi 5 anni EUnetHTA ha prodotto e disseminato numerosi report di *Relative Effectiveness Assessment*, complementari alla valutazione assoluta condotta dall'Agenzia Europea dei Medicinali EMA, non sempre puntuali in termini di tempistiche e rigore metodologico. Tale modello collaborativo, sviluppatosi sulla base della Direttiva UE 2011/2024 e su documenti di indirizzo in continua evoluzione elaborati dalla stessa EUnetHTA, è risultato più volte incapace di impedire di proliferare di duplicazioni, ritardi e distorsioni nelle valutazioni.

Inoltre, il testo del nuovo Regolamento riconosce l'esistenza di numerose aree grigie legate alle modalità di produzione e utilizzo delle valutazioni congiunte sia dal punto di vista metodologico che prettamente operativo che procedurale.

In sintesi, a partire dal 2025 per i farmaci oncologici e terapie avanzate, dal 2028 per i farmaci orfani e dal 2030 per tutte le specialità medicinali, le Agenzie di HTA degli Stati Membri si troveranno sistematicamente ad affrontare la fase di appraisal Nazionale non solo sulla base del parere di EMA sul profilo rischio/beneficio assoluto ma anche sulla base di una ulteriore valutazione condotta ad esempio sui sottogruppi di pazienti eleggibili, sui comparatori e sugli *outcome* da considerare ai fini della definizione delle condizioni di rimborsabilità e prezzo. Questo continua a non interferire con la possibilità degli Stati Membri di definire la propria politica sanitaria interna, organizzare la fornitura di servizi di assistenza medica, assumere decisioni sul ruolo e/o posizionamento in terapia della tecnologia sanitaria, fissare in autonomia criteri e soglie di prezzo ma indubbiamente rappresenta una possibile criticità.

Fonti:
EMA: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-regulation-eu-no-5362014_en

Commissione Europea:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>

COSA PREVEDE IL NUOVO REGOLAMENTO HTA?

Il nuovo regolamento europeo HTA (che entrerà in vigore nel 2025) si concentra sui suoi aspetti clinici, ossia l'efficacia clinica relativa e la sicurezza clinica relativa di una nuova tecnologia sanitaria rispetto alle tecnologie esistenti. Gli organismi che si occupano di HTA negli Stati membri dovranno condurre valutazioni cliniche congiunte di nuovi farmaci e di alcuni dispositivi medici ad alto rischio. Si impegneranno anche in consultazioni scientifiche congiunte per consigliare gli sviluppatori di tecnologie su disegni di studi clinici che generino prove adeguate. Inoltre, gli esercizi di "horizon scanning" identificheranno precocemente le tecnologie sanitarie promettenti, per aiutare i sistemi sanitari a prepararsi. Oltre al campo di applicazione obbligatorio del regolamento HTA, gli Stati membri possono anche impegnarsi in un'ulteriore cooperazione volontaria, ad esempio sulle tecnologie sanitarie diverse dai farmaci e dai dispositivi medici, o sugli aspetti economici dell'HTA.

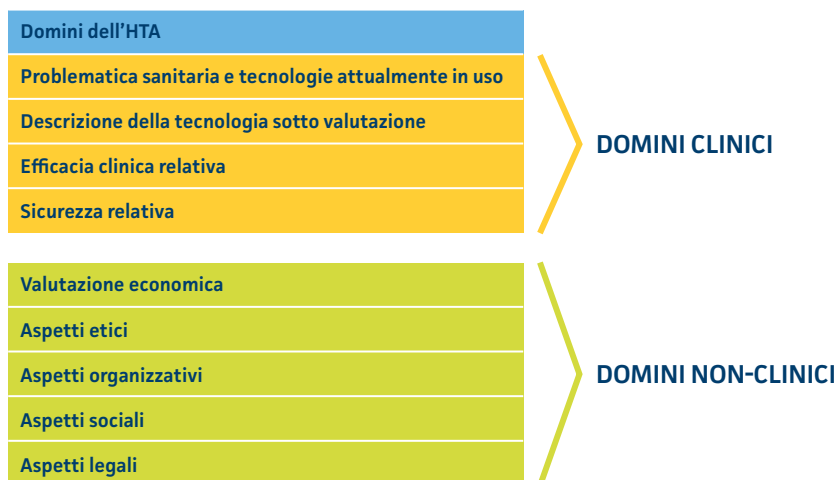


Fig. 3.6.2: i diversi domini dell'HTA

CHI BENEFICERÀ DELLE NUOVE REGOLE?

I pazienti e i medici beneficeranno di rapporti di valutazione clinica congiunta di alta qualità scientifica, trasparenti e accessibili al pubblico. Gli esperti sanitari, i produttori e soprattutto i pazienti avranno a disposizione un nuovo quadro di riferimento che aiuterà a soddisfare le esigenze mediche insoddisfatte e faciliterà l'accesso ai farmaci innovativi e ad alcuni dispositivi medici ad alto rischio.

Gli Stati membri potranno mettere in comune le loro risorse e competenze in materia di HTA. Le valutazioni cliniche congiunte si tradurranno in rapporti scientifici tempestivi e di alta qualità che gli Stati membri terranno in debita considerazione nei loro processi nazionali di HTA. Il regolamento HTA aiuterà quindi gli Stati membri a prendere decisioni più tempestive e basate sulle evidenze scientifiche sull'accesso dei pazienti ai nuovi farmaci e dispositivi medici. Gli sviluppatori dei settori farmaceutico e dei dispositivi medici potranno contare su una maggiore chiarezza e prevedibilità dei requisiti di evidenza clinica per l'HTA. Gli sviluppatori beneficeranno anche di una maggiore efficienza nella presentazione delle evidenze cliniche per l'HTA, in quanto vi sarà un unico file di presentazione a livello europeo per le valutazioni cliniche congiunte (anziché, come in passato, molteplici presentazioni parallele ai diversi sistemi nazionali di HTA).

IN CHE MODO GLI STATI MEMBRI UTILizzeranno I RAPPORTI DI VALUTAZIONE CLINICA CONGIUNTA?

L'articolo 13 del Regolamento HTA stabilisce che gli Stati membri tengano in debita considerazione il rapporto di Valutazione Clinica Congiunta quando effettuano un HTA nazionale sulla tecnologia sanitaria in questione. Essi alleggeriranno inoltre tale rapporto al rapporto di HTA a livello di Stato membro. Inoltre, per ogni HTA nazionale su una tecnologia che è stata sottoposta alla Valutazione Clinica Congiunta, gli Stati membri forniranno informazioni su come la Valutazione Clinica Congiunta è stata presa in considerazione nel processo nazionale.

Gli Stati membri potranno integrare la Valutazione Clinica Congiunta con ulteriori analisi cliniche che potrebbero essere necessarie nel loro processo nazionale di HTA (ad esempio, analisi relative all'epidemiologia nazionale delle malattie o allo specifico contesto sanitario nazionale). Gli Stati membri possono anche integrare la Valutazione Clinica Congiunta con analisi non cliniche (ad esempio sull'impatto di bilancio o sul rapporto costo-efficacia). Infine, gli Stati membri resteranno responsabili di trarre conclusioni sul valore complessivo di una nuova tecnologia sanitaria per il loro sistema sanitario e sulle decisioni in materia di prezzi e rimborsi.

COME FUNZIONERÀ IN PRATICA IL NUOVO QUADRO DI COOPERAZIONE HTA DELL'UE?

Il regolamento istituisce un gruppo di coordinamento degli Stati membri composto da membri designati da ciascun Paese. Il gruppo di coordinamento supervisionerà il lavoro tecnico congiunto svolto da sottogruppi di rappresentanti nazionali per specifici tipi di lavoro (ad esempio, valutazioni cliniche congiunte, consultazioni scientifiche congiunte o documenti di orientamento metodologico). Anche gli esperti esterni, compresi i medici e i pazienti, potranno fornire contributi durante la preparazione dei lavori congiunti (valutazione clinica congiunta e consultazione scientifica congiunta). D'altro canto, le organizzazioni delle parti interessate, tra cui le organizzazioni dei pazienti, le organizzazioni professionali sanitarie, le società cliniche e di ricerca, nonché gli sviluppatori di tecnologie sanitarie e i payers, potranno fornire contributi su questioni non legate ai prodotti, come la stesura e la preparazione dei documenti di orientamento metodologico. Verrà istituita una rete di stakeholder per facilitare un dialogo regolare tra le organizzazioni europee di stakeholder e il gruppo di coordinamento.

La Commissione fungerà da segretariato della cooperazione, assicurando che le procedure siano seguite e che il lavoro comune sia prodotto in modo tempestivo e trasparente. La Commissione faciliterà inoltre lo scambio di informazioni con altre agenzie e organismi dell'UE (ad esempio l'Agenzia Europea per i Medicinali).

QUALI SONO I PROSSIMI PASSI PER L'ATTUAZIONE DEL REGOLAMENTO HTA?

Il regolamento HTA **è entrato in vigore nel gennaio 2022** ma sarà applicato tre anni dopo (**gennaio 2025**). Ciò significa che il lavoro congiunto, come le valutazioni cliniche congiunte e le consultazioni scientifiche congiunte, potrà essere svolto solo a partire dal gennaio 2025. Il periodo di applicazione posticipata di tre anni mira a garantire il tempo sufficiente per istituire il quadro organizzativo del regolamento HTA (ad esempio, il gruppo di coordinamento e i suoi sottogruppi, la rete delle parti interessate) e per adottare gli atti di esecuzione, i delegati e i documenti di orientamento metodologico previsti dal regolamento. L'applicazione posticipata darà inoltre agli Stati membri il tempo di adeguare la legislazione e i processi nazionali di HTA al nuovo regolamento comune, se necessario, e alle organizzazioni delle parti interessate, in particolare agli sviluppatori di tecnologie sanitarie, il tempo di familiarizzare e conformarsi ai requisiti del nuovo quadro normativo.

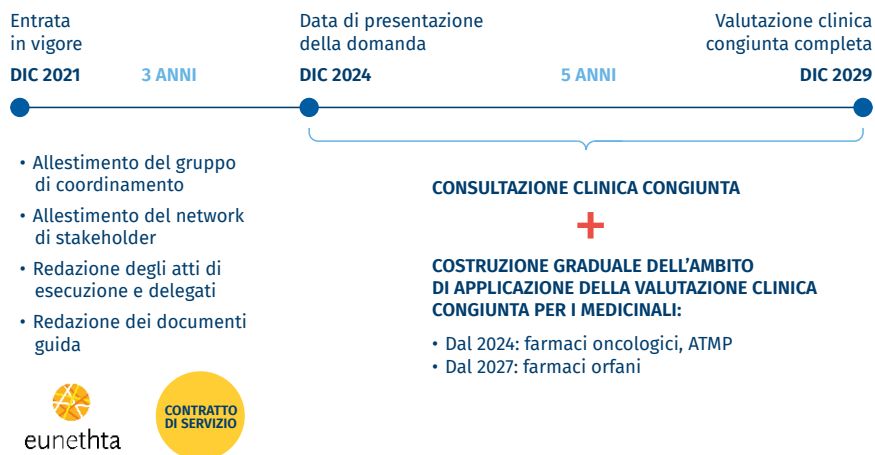


Fig. 3.6.3: i diversi step di attuazione del regolamento HTA-

CHI ATTUERÀ IL REGOLAMENTO HTA?

Il Regolamento HTA attribuisce alla Commissione competenze di esecuzione e le conferisce il potere di adottare atti delegati. Nel definire le misure contenute negli atti di esecuzione, la Commissione sarà assistita da un comitato composto da rappresentanti di tutti i Paesi dell'UE (procedura di comitatologia). D'altra parte, per preparare e adottare gli atti delegati, la Commissione dovrà consultare gruppi di esperti. I cittadini e le altre parti interessate potranno quindi fornire, per una migliore regolamentazione, un feedback sulla bozza di testo di un atto delegato durante la sua pubblicazione secondo l'agenda della Commissione.

3.7 Valutazione dell'innovatività farmaceutica da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco

L'azienda produttrice di un farmaco riconosciuto come innovativo dall'AIFA gode di molti vantaggi, che vanno **dalla rapida inclusione nei prontuari regionali (senza ulteriori rivalutazioni a livello locale)** all'accesso a uno **speciale fondo per i farmaci innovativi**, per incrementare la disponibilità di tali medicinali all'interno del mercato italiano e garantire un rapido accesso dei pazienti a queste terapie. In particolare, le terapie designate come pienamente innovative ricevono una serie di benefici speciali per un periodo massimo di 36 mesi, tra cui l'**esenzione dal meccanismo di pay-back**. Quest'ultimo consiste in un'esenzione per i produttori dal sistema dei tetti di spesa, che consente al Servizio Sanitario Nazionale italiano di contenere la spesa eccessiva e ridurre gli sforamenti di bilancio. Infatti, il produttore di un prodotto innovativo è esonerato dal rimborso all'AIFA dei costi della terapia se non vengono rispettati i tetti di spesa nazionali per i farmaci nelle farmacie comunali (budget comunitario) e in ambito ospedaliero (budget ospedaliero).

Le terapie che ottengono una designazione "condizionatamente" innovativa possono solo beneficiare dell'immediata inclusione nel formulario regionale, mentre le terapie designate come non innovative non riceveranno nessuno dei benefici sopra menzionati.

Si riporta, di seguito il documento integrale sulla valutazione AIFA per quanto riguarda l'attuale procedura di riconoscimento dell'innovatività:

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per una specifica indicazione, la sua ammissione alla rimborsabilità e il possibile riconoscimento della innovatività, pur basandosi sostanzialmente sulle stesse evidenze, rappresentano tre procedure distinte, tra le quali non esiste una consequenzialità automatica. I principali obiettivi della normativa riguardante l'innovatività dei farmaci sono da un lato quello di garantire, armonizzandolo sul territorio nazionale, un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili, e dall'altro quello di incentivare lo sviluppo di farmaci che offrano sostanziali benefici terapeutici per i pazienti.

Pur riconoscendo che ogni nuova terapia potrebbe possedere delle caratteristiche di innovatività diverse ed aggiuntive rispetto a quanto previsto dai suddetti criteri, l'AIFA, previo parere della CTS, stabilisce che per l'attribuzione del carattere di innovatività del farmaco in relazione ad una specifica indicazione sia necessaria la dimostrazione di un valore terapeutico aggiunto (rispetto alle altre terapie disponibili) nel trattamento di una patologia grave (intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita).

L'AIFA ritiene che il modello di valutazione dell'innovatività del farmaco in relazione ad una indicazione debba essere unico per tutti i farmaci ma che potrà prevedere, qualora si rendesse necessario, l'utilizzo di ulteriori indicatori specifici.

Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale, che tenga conto di tre elementi fondamentali:

- **1. il bisogno terapeutico;**
- **2. il valore terapeutico aggiunto;**
- **3. la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici.**

1) BISOGNO TERAPEUTICO

Il bisogno terapeutico è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Ai fini del riconoscimento dell'innovatività il bisogno terapeutico può essere graduato in cinque livelli:

- » **Massimo:** assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione;
- » **Importante:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto;
- » **Moderato:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
- » **Scarso:** presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole;
- » **Assente:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

2) VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO*

Il valore terapeutico aggiunto è determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Ai fini del riconoscimento dell'innovatività del farmaco in relazione all'indicazione specifica il valore terapeutico aggiunto può essere graduato in cinque livelli:

- » **Massimo:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale;
- » **Importante:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- » **Moderato:** maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- » **Scarso:** maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- » **Assente:** assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

(): Per i farmaci oncologici il gold standard è la sopravvivenza globale (Overall Survival - OS). La mancanza di dati di OS dovrà essere adeguatamente giustificata e, in relazione al tipo di neoplasia ed al setting terapeutico, potranno essere considerati la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival - PFS), la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival - DFS), la durata della risposta completa o altri esiti surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico. Nella valutazione dell'adeguatezza dell'esito selezionato, si terrà conto anche del relativo profilo di tossicità.*

3) QUALITÀ DELLE PROVE

La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco in relazione alla specifica indicazione dipende dalla qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA decide di adottare il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation;

In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare:

- Alta
- Moderata
- Bassa
- Molto bassa

Fonte:
<http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>

PROCEDURA DI VALUTAZIONE

Descrizione del processo

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività del farmaco in relazione alla singola indicazione dovrà essere sottomessa utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA, contenente una guida sulla tipologia di informazioni e la modalità di presentazione delle stesse.

Resta fermo che l'AIFA, previo parere della Commissione scientifica ed economica del farmaco (Cse), potrà valutare l'innovatività di un farmaco in relazione ad una indicazione specifica in presenza di evidenze scientifiche che ne supportino la fondatezza anche a prescindere dalla presentazione di una richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività da parte dell'azienda titolare.

Per ciascuna richiesta saranno valutati il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove. Il giudizio di innovatività sarà formulato in base al profilo derivante dall'insieme delle valutazioni dei suddetti parametri.

Potranno essere considerati innovativi i farmaci in relazione alle singole indicazioni ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "Massimo" o "Importante", ed una qualità delle prove "Alta". L'innovatività non potrà, invece, essere riconosciuta in presenza di un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come "Scarso" o "Assente", oppure di una qualità delle prove giudicata "Bassa" o "Molto bassa". Situazioni intermedie saranno valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati.

Per i farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, nella valutazione della qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà di condurre studi clinici gold standard e di adeguata potenza. In tali casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, sarà possibile attribuire l'innovatività anche sulla base di prove di qualità "Bassa".

Al termine del processo, la CTS predisporrà una breve relazione, nella quale saranno descritte le valutazioni relative a ciascuno dei tre ambiti considerati, e sarà espresso il relativo giudizio finale.

I possibili esiti della valutazione potranno essere:

- » Riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);
- » Riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale in relazione alla singola indicazione terapeutica, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012)
- » Mancato riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica.

Fonte:
AIFA
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241-044/Allegato_1_1.pdf

La relazione sarà comunicata al richiedente, che potrà presentare controdeduzioni entro 10 giorni dalla comunicazione. L'esito finale e la relativa valutazione della Commissione scientifica ed economica del farmaco saranno rese pubbliche sul portale dell'AIFA contestualmente alla pubblicazione della determinazione di rimborsabilità e prezzo. Il richiedente, in fase di compilazione del modulo, potrà chiedere l'esclusione dalla pubblicazione di eventuali dati sensibili.

Come stabilito dall'articolo 1, comma 402, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017), il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi. La Commissione scientifica ed economica del farmaco attribuisce la durata dell'innovatività in relazione alla specifica indicazione al momento del riconoscimento del requisito. La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione.

Nella rivalutazione di farmaci ad innovatività condizionata in relazione ad una specifica indicazione, la disponibilità di nuove evidenze che venissero valutate positivamente dall'AIFA, previo parere della Commissione scientifica ed economica del farmaco potrà portare al riconoscimento dell'innovatività piena, con il conferimento dei benefici per il tempo residuo di durata prevista. In ogni caso, per i farmaci ad innovatività condizionata la sussistenza del requisito sarà rivalutata decorsi 18 mesi dalla sua concessione, su istanza dell'azienda titolare o di ufficio.

In presenza di evidenze che smentiscano quelle che ne avevano giustificato il riconoscimento o ne ridimensionino l'effetto, l'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione non potrà essere confermata, e i benefici ad essa connessi decadranno, con conseguente avvio di una nuova negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

In caso di autorizzazione di una nuova indicazione di un farmaco già riconosciuto come innovativo rispetto ad altra indicazione, la Commissione scientifica ed economica del farmaco potrà avviare, su richiesta o autonomamente, la valutazione del requisito dell'innovatività. In tal caso, la durata del beneficio non potrà superare i 36 mesi decorrenti dal riconoscimento dell'innovatività della nuova indicazione.

Farmaci "first in class" e "followers": si stabilisce che i benefici associati al riconoscimento dell'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione abbiano la durata massima di 36 mesi per il farmaco first in class, mentre eventuali followers che venissero riconosciuti come innovativi in relazione alla medesima indicazione potranno beneficiarne per il periodo residuo.

3.7.1. I criteri dell'AIFA per la Valutazione Economica

Fonte:
AIFA - <https://aifa.gov.it/valutazioni-economiche>

Le valutazioni economiche rappresentano uno strumento per definire il valore di un medicinale in termini di costo-opportunità, dal punto di vista del paziente, del SSN e della società nel suo complesso.

La definizione di “valore” è molto ampia, multidimensionale e comprende concetti provenienti da molteplici discipline, oltre quella economica. Nello specifico delle valutazioni economiche che prendono in considerazione nuovi medicinali, innovativi o meno, il valore è dato dall'utilità marginale che il paziente, il SSN e/o la società possono ottenere dalla sua acquisizione. Al riguardo, la misura degli anni di vita guadagnati in piena qualità di vita (QALY - *quality-adjusted life years*) è diffusamente applicata ai medicinali in diversi contesti regolatori, seppur con la consapevolezza che non sia in grado di cogliere tutti gli elementi che concorrono al valore.



Fig 3.7.1: alcuni dei fattori che contribuiscono alla definizione del valore di un medicinale

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce “analisi farmaco-economiche” l'insieme di metodologie di analisi finalizzate ad identificare, misurare e valutare i costi e le relative conseguenze (benefici/esiti) di due o più alternative terapeutiche. Sul piano tecnico, rientrano nell'ambito delle analisi farmaco-economiche le analisi dei costi (comprese le analisi di impatto sul budget), le analisi costo-beneficio, costo-efficacia, costo-utilità e costo-minimizzazione.

Sebbene il criterio di costo-efficacia sia stato introdotto in riferimento alla negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali a carico del SSN fin dal 1997 (Delibera CIPE n°5, 30 gennaio 1997), poi successivamente richiamato anche dalla Delibera CIPE n°3 del 1° febbraio 2001, è solo a seguito dell'attuazione del Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale AIFA, definitivamente adottato con delibera n. 8 dell'8 aprile 2016, che le valutazioni economiche hanno avuto un'integrazione pratica nelle procedure di **assessment** da parte di AIFA a supporto dell'**appraisal** ad opera della nuova Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE).

L'attività di valutazione economica in AIFA consiste nel valutare il profilo di costo-efficacia e di sostenibilità dei medicinali nell'ambito del processo di definizione della rimborsabilità e del prezzo a carico del SSN. La valutazione dell'impatto economico e finanziario dei medicinali costituisce una componente essenziale del processo di **Health Technology Assessment** (EUneHTA, 2016), approccio sistematico, multidimen-

sionale e multidisciplinare utilizzato a livello internazionale per la valutazione delle tecnologie sanitarie (vedasi, per i dettagli, il capitolo di questo volume che riguarda l'arrivo del Regolamento Europeo sull'HTA).

Il processo di definizione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali prende avvio con la presentazione del dossier di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda farmaceutica e si conclude con la delibera del CdA dell'AIFA e la successiva pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, previo parere della CSE.

La determinazione del prezzo avviene attraverso la contrattazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche (Legge del 24 novembre 2003, n. 326).

La sottomissione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo è prevista ai sensi del D.M. 2 agosto 2019 e deve essere in linea con quanto previsto dalla Linea Guida alla presentazione della domanda pubblicata sul sito dell'Agenzia.

La sottomissione di analisi di impatto sul budget e di valutazioni farmacoeconomiche è espressamente richiesta esclusivamente per i nuovi medicinali, per farmaci orfani e/o per nuove indicazioni terapeutiche di principi attivi coperti da brevetto già commercializzati e che rientrano nella tipologia negoziale.

Sulla base delle analisi farmacoeconomiche sottomesse, l'AIFA elabora pareri di natura non obbligatoria e non vincolante, che tuttavia costituiscono uno strumento di supporto nel processo decisionale di definizione e rimborsabilità del prezzo di un farmaco.

L'attività istruttoria prevede le seguenti fasi:

- **valutazione critica degli studi farmacoeconomici presentati dalle aziende farmaceutiche all'interno del Dossier di Rimborsabilità e Prezzo;**
- **revisione del modello farmacoeconomico laddove trasmesso dall'azienda in formato aperto e modificabile;**
- **revisione di letteratura per l'identificazione di ulteriori studi farmacoeconomici pubblicati relativi al contesto nazionale o internazionale;**
- **identificazione delle raccomandazioni e decisioni assunte in altri Paesi relativamente al medicinale in domanda;**
- **analisi dei costi di trattamento rispetto alle alternative terapeutiche;**
- **valutazione di impatto economico-finanziario.**

La valutazione critica degli studi farmacoeconomici presentati dalle aziende farmaceutiche viene effettuata verificando la conformità agli standard elaborati dalla Task Force dell'ISPOR per le analisi di costo-efficacia e di impatto sul budget (Husereau et al., 2013; Sullivan et al., 2014); inoltre, per la valutazione della qualità e della robustezza degli studi, AIFA si avvale di strumenti riconosciuti e validati a livello internazionale, quali ad esempio le check-list di Drummond et al. 2015 e di Philips et al., 2004.

Il parere finale viene trasmesso all'interno della documentazione istruttoria al Segretariato HTA e successivamente ai componenti della nuova Commissione unica per la discussione in plenaria.

Diverse ricerche mostrano che il risultato delle analisi costo-efficacia sottomesse dalle aziende farmaceutiche a supporto della richiesta di rimborsabilità e prezzo dei medicinali è uno dei fattori in grado di predire l'outcome finale della negoziazione del prezzo a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Tale risultato suggerisce che in Italia la determinazione del prezzo finale avviene tenendo in giusta considerazione il valore del medicinale per i pazienti e per il SSN.

Una maggiore chiarezza nella declinazione del concetto di "valore" ed un maggior utilizzo delle valutazioni economiche nei processi di prezzo e rimborso possono contribuire ad assicurare il miglior uso delle risorse pubbliche per la tutela della salute di tutta la popolazione. La richiesta esplicita all'interno delle nuove Linee Guida AIFA di sommissione di analisi farmaco-economiche per tutti i nuovi medicinali, i farmaci orfani e/o per le nuove indicazioni terapeutiche rappresenta certamente un primo step in questa direzione.

3.7.2 I fondi "AIFA" per l'innovazione

LA "648"

La Legge 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), previo parere della nuova **Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE)** di AIFA:

Quando non esiste un'alternativa terapeutica valida:

- per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia;
- per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica;
- per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

In tutti questi casi è necessaria l'esistenza di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta.

In presenza di una alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014):

- per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole vengono inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

IL FONDO 5% PER I FARMACI ORFANI

La Legge 326/2003 ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per l'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Il Fondo è costituito dal 50% del contributo che le aziende farmaceutiche versano su base annuale ad AIFA. Tale contributo corrisponde al 5% delle spese annuali per attività di promozione che le aziende farmaceutiche destinano ai medici.

Fonte:

AIFA
<https://aifa.gov.it/fondo-nazionale-aifa>

IL FONDO PER I FARMACI INNOVATIVI

Secondo i dati a consuntivo della Spesa Farmaceutica nell'anno 2020 elaborati da AIFA, aggiornati ulteriormente a novembre, è emerso un notevole divario di spesa tra i due precedenti Fondi (fondo per i farmaci innovativi oncologici e fondo per i non oncologici). Per questo motivo il Legislatore ha optato, a partire dal 1° gennaio 2022, per l'unificazione dei Fondi in un unico Fondo, e per l'incremento della dotazione finanziaria. L'unificazione dei due Fondi ha permesso di rendere più efficiente la governance dei Fondi per i farmaci innovativi. Il problema principale ad oggi è la durata del requisito di innovatività, che attualmente è fissata a tre anni: una volta trascorsi i tre anni, il farmaco esce dal sistema di finanziamento garantito e va a insistere sulla spesa farmaceutica per acquisti diretti, con notevoli implicazioni dal punto di vista della sostenibilità economica del sistema e di accesso da parte dei pazienti. L'accorpamento dei due Fondi per i farmaci innovativi e innovativi oncologici porta alla disponibilità di 1 miliardo di euro per il concorso al rimborso alle regioni delle spese sostenute per l'acquisto dei farmaci innovativi, a cui si aggiungono le ulteriori risorse messe a disposizione dalla Legge di Bilancio 2022.

3.8 I Managed Entry Agreements (MEA)

Gli **accordi di ingresso gestito (Managed Entry Agreements, MEA)** sono strumenti che permettono ai pazienti l'accesso a nuovi farmaci e tecnologie sanitarie attraverso decisioni di copertura più rapide, gestendo al contempo l'incertezza legata alle prestazioni e/o all'impatto sul bilancio di tali prodotti.

I MEA possono essere classificati in due tipologie principali: finanziari o basati sulle prestazioni.

Gli **accordi finanziari** sono proliferati negli ultimi due decenni e le informazioni disponibili indicano che sono attualmente utilizzati o lo sono stati in passato in almeno due terzi dei Paesi OCSE e degli Stati membri dell'UE. Molti Paesi utilizzano anche **accordi basati sui risultati/prestazioni**.

Fonte:

Documento di lavoro dell'OCSE sulla salute n. 115- Accordi di ingresso gestito basati sui risultati per i nuovi farmaci nei paesi OCSE e negli Stati membri dell'UE- Come funzionano e possibili miglioramenti futuri - Martin Wenzl* e Suzannah Chapman*
<https://www.oecd.org/health/health-systems/pharma-managed-entry-agreements.htm>

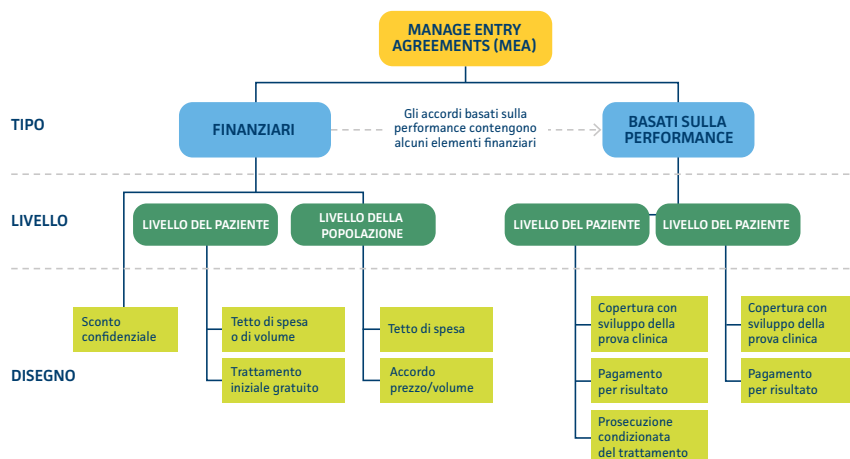


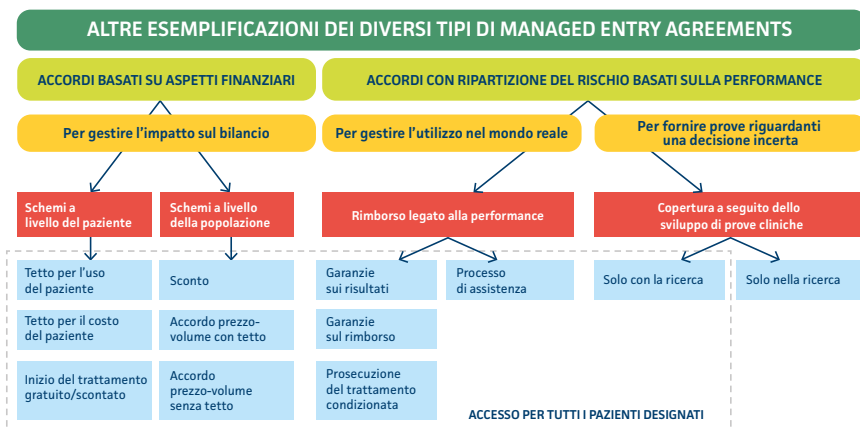
Fig. 3.8.1 – Tassonomia dei diversi MEA

L'obiettivo dei MEA basati sulle prestazioni è tuttavia anche finanziario: gestire l'impatto sul bilancio e/o aumentare l'efficacia dei costi riducendo i prezzi. Tuttavia, i payers utilizzano questi accordi anche per ridurre l'incertezza sulle prestazioni dei prodotti, ad esempio in termini comparativi e di costo-efficacia. I MEA basati sulle prestazioni possono essere ulteriormente classificati in base alla loro struttura e al fatto che i meccanismi che attivano gli aspetti finanziari dell'accordo siano definiti a livello di paziente o di popolazione.

In base all'indagine condotta dall'OCSE, a cui fa riferimento questo capitolo, gli accordi di pagamento basati sui risultati a livello di paziente (PbR) e di copertura a livello di popolazione con successivo sviluppo delle evidenze (CED) sono i modelli di accordo più comuni. Alcuni Paesi utilizzano anche la continuazione condizionata del trattamento (CTC), come parte di un MEA o attraverso restrizioni di copertura. Gli accordi PbR a livello di paziente aiutano i payers a gestire l'impatto sul budget, pagando le aziende solo per i trattamenti a cui i pazienti rispondono. Gli accordi CED sono utilizzati principalmente per ridurre l'incertezza sull'efficacia comparativa o sul rapporto costo-efficacia dei prodotti.

È difficile valutare con certezza in che misura i MEA basati sui risultati siano riusciti finora a raggiungere gli obiettivi dichiarati: pochi Paesi hanno valutato formalmente, infatti, la loro esperienza. La riservatezza del contenuto dei MEA e dei loro risultati continua ad essere un ostacolo alla valutazione indipendente, anche da parte dell'OCSE, e sono poche le prove disponibili pubblicamente. Alcuni Paesi hanno recentemente modificato il loro approccio alla CED e alcuni stanno interrompendo del tutto gli accordi CED a favore di alternative, come la copertura limitata o condizionata senza un MEA. Il Cancer Drugs Fund post-2016 in Inghilterra è un esempio recente di schema CED ben progettato e integrato nel processo HTA nazionale, con criteri chiari per l'ingresso, un periodo limitato di copertura temporanea legato ai requisiti per la generazione di prove, la trasparenza delle parti non commerciali degli accordi e un processo di uscita chiaramente definito. Tuttavia, è troppo presto per valutare il successo nel raggiungimento degli obiettivi. Gli accordi di pagamento in base ai risultati continuano a essere ampiamente utilizzati, ma non sempre generano prove aggiuntive sulle prestazioni del prodotto, perché i dati utilizzati per attivare il pagamento non sono sempre aggregati e analizzati al fine di valutare le prestazioni del prodotto. L'onere amministrativo della raccolta e dell'analisi dei dati può inoltre renderne costosa l'esecuzione.

Di seguito altre esemplificazioni dei diversi tipi di managed entry agreements:



Fonte:
Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xoxi E and Simoons S. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:198

Fonte:

Fonte: Ferrario e Kanavos (2013)
https://www.researchgate.net/publication/269175021_Dealing_with_uncertainty_and_high_prices_of_new_medicines_A_comparative_analysis_of_the_use_of_managed_entry_agreements_in_Belgium_England_the_Netherlands_and_Sweden

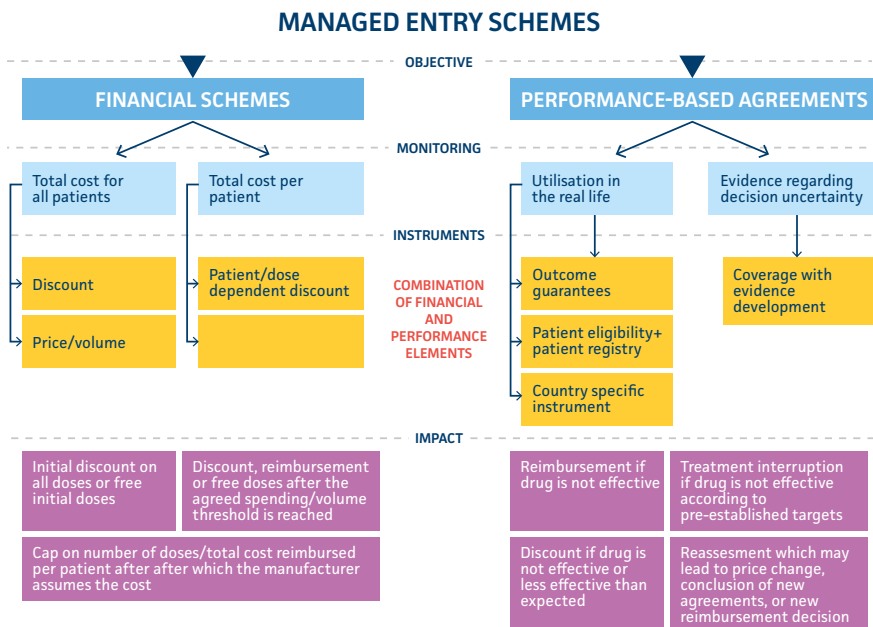


Fig 3.8.3: obiettivi, monitoraggio, strumenti e impatto dei due principali tipi di MEA

In realtà, i MEA basati sulla performance, soprattutto se uniti all'implementazione della Real World Evidence, potrebbero riprendere slancio soprattutto in aree complesse come quelle oncologiche e nella valutazione delle ATMP.

Gli accordi di pagamento in base al risultato (PbR) continuano a essere ampiamente utilizzati, ma non sempre generano evidenze sulle prestazioni cliniche dei prodotti farmaceutici, perché i dati utilizzati per attivare i pagamenti non sono sempre aggregati e analizzati. L'onere amministrativo della raccolta e dell'analisi dei dati sulle prestazioni dei farmaci può anche renderne costosa l'esecuzione.

Nonostante la mancanza di prove, l'esperienza maturata finora con gli accordi basati sui risultati indica una serie di buone pratiche.

Queste si articolano su quattro temi principali:

1. Definire una strategia per guidare l'uso dei MEA basati sulle prestazioni e garantire che vengano utilizzati solo quando il beneficio di ulteriori prove sulle prestazioni dei prodotti supera il costo della negoziazione e dell'esecuzione dei MEA.
2. Identificare chiaramente le incertezze in ogni decisione di copertura e progettare MEA basati sulle prestazioni per garantire che le fonti di dati e i progetti di ricerca siano appropriati per affrontare le incertezze in questione.
3. Implementare un quadro di governance che garantisca la trasparenza del processo e consenta ai payers di agire sulla base delle evidenze aggiuntive generate come risultato delle MEA in conformità a tali evidenze, compresa l'uscita dalle MEA e la potenziale revoca della copertura temporanea.
4. Garantire un livello minimo di trasparenza dei contenuti, limitando la riservatezza alle parti dei MEA che possono essere sensibili dal punto di vista commerciale (in particolare i prezzi). Le tabelle seguenti, prodotte dall'OCSE, illustrano diversi esempi di MEA:

TIPO DI ACCORDO	LIVELLO DI ACCORDO E PROGETTAZIONE	DESCRIZIONE	ESEMPIO
FINANZIARIO	Sconto o abbuono riservato	In un contratto confidenziale viene concordata una riduzione incondizionata sul prezzo di listino, sotto forma di sconto anticipato o di sconto ex-post rimborsato dall'impresa.	Lenvatinib (Kisplyx®) per il carcinoma a cellule renali (RCC) in Inghilterra e Galles (da gennaio 2018). Il Dipartimento della Salute e l'azienda hanno concordato in via confidenziale un semplice sconto al momento dell'acquisto o della fattura.
	Trattamento a livello di paziente o tetto di spesa	Viene concordato un trattamento a livello di paziente (numero di prodotti, dosaggio o durata) o un tetto di spesa, e l'azienda fornisce gratuitamente i prodotti che superano il tetto.	Lenalidomide (Revlimid®) per il trattamento delle sindromi mielodisplastiche in Inghilterra e Galles (dal 2014). L'azienda viene pagata per trattamenti fino a 26 cicli mensili e fornisce prodotti gratuiti per i pazienti che ricevono più di 26 cicli mensili.
	Trattamento iniziale gratuito a livello del paziente	Lo studio fornisce gratuitamente le unità di trattamento iniziali fino a un livello concordato per ogni paziente trattato, dopodiché le unità aggiuntive vengono acquistate a un prezzo concordato.	Certolizumab pegol (Cimzia®) per il trattamento dell'artrite reumatoide dopo una risposta inadeguata a un inibitore del TNF-alfa in Inghilterra e Galles (dal 2016). Le prime 12 settimane di trattamento (10 siringhe precaricate da 200 mg ciascuna) sono gratuite. Il costo di acquisizione è di 6.793 sterline nel primo anno di trattamento e successivamente di 9.295 sterline all'anno.
	Massimale di spesa a livello di popolazione	Viene concordato un tetto di spesa aggregato per tutti i pazienti/ un numero definito di pazienti trattati e l'azienda fornisce gratuitamente i prodotti che superano il tetto.	Antivirali ad azione diretta (DAA) per l'epatite C in Australia (dal 2015). Il governo ha definito un tetto di spesa annuale al di sopra del quale le aziende forniscono uno sconto per l'intero costo del trattamento.
	Accordo prezzo-volume a livello di popolazione	Vengono concordati prezzi differenziati, che diminuiscono con l'aumentare del volume aggregato acquistato per tutti i pazienti trattati.	Comunemente utilizzato in Francia. Le informazioni sugli accordi specifici non sono pubbliche.

BASATO SULLE PRESTAZIONI	Copertura a livello di paziente con sviluppo dell'evidenza (CED)	Il trattamento è coperto temporaneamente dal payer solo per i pazienti che accettano di partecipare a uno studio che valuta le prestazioni del trattamento. In base ai risultati dello studio, la copertura viene ritirata o estesa, oppure i prezzi vengono adeguati.	Clofarabina (Evoltra®) in Corea (2018). I pazienti devono essere stati arruolati in uno studio clinico per ricevere il rimborso del farmaco. Questo accordo è terminato nel dicembre 2018, poiché l'efficacia clinica è stata confermata e il rimborso è stato mantenuto.
	Pagamento a livello di paziente in base ai risultati	Il pagamento all'azienda per il trattamento fornito è subordinato al raggiungimento di una risposta prestabilita al trattamento in ciascun paziente. I payers possono trattenere parzialmente o interamente il pagamento per ogni paziente fino al raggiungimento del risultato, ricevere rimborsi totali o parziali per i pazienti che non ottengono la risposta o ricevere gratuitamente prodotti aggiuntivi con cui trattare i pazienti successivi.	Alglucosidasi alfa per la malattia di Pompe a insorgenza tardiva in Estonia (in corso). Il prodotto viene rimborsato solo quando un effetto positivo viene confermato da un gruppo di 4 medici specialisti.
	Prosecuzione condizionale del trattamento a livello di paziente	La copertura del trattamento viene mantenuta solo per i pazienti che ottengono una risposta prestabilita al trattamento; le aziende forniscono prodotti gratuiti o scontati per i pazienti che non ottengono risultati.	Diversi farmaci contro l'Alzheimer in Italia (2007). L'azienda fornisce i prodotti gratuitamente per i primi 3 mesi di trattamento e viene valutata l'efficacia a breve termine. Se gli obiettivi del trattamento sono raggiunti dopo 3 mesi, il trattamento viene continuato per un massimo di 2 anni e l'azienda paga il servizio sanitario nazionale (SSN).
	Copertura a livello di popolazione con sviluppo di evidenze (CED)	Il trattamento viene coperto temporaneamente dal payer per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, mentre uno studio valuta le prestazioni del trattamento. In base ai risultati dello studio, la copertura viene mantenuta, ritirata o estesa, oppure i prezzi vengono adeguati.	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) per il linfoma a cellule B in Inghilterra (in corso). Il Cancer Drugs Fund (CDF) copre il trattamento a condizione che vengano raccolte ulteriori prove per ridurre l'incertezza sulle stime di sopravvivenza. Le prove comprendono uno studio di fase II in corso e dati osservazionali provenienti da un registro dei tumori. Al termine dell'accordo, il farmaco viene rivalutato e, se le prove non sono sufficienti o se il farmaco non è considerato efficace dal punto di vista clinico o dei costi, può essere rimosso dal CDF e non più disponibile nel Servizio Sanitario Nazionale. In questo caso, i pazienti continueranno a ricevere il farmaco a spese dell'azienda farmaceutica fino a quando il medico prescrittore non riterrà opportuno interrompere il trattamento.
	Pagamento a livello di popolazione in base ai risultati	Il pagamento all'azienda per i trattamenti forniti è subordinato al raggiungimento di un risultato concordato nella popolazione trattata. I payers possono trattenere il pagamento parzialmente o interamente fino al raggiungimento del risultato, ricevere un rimborso totale o parziale se il risultato non viene raggiunto o ricevere prodotti aggiuntivi gratuiti.	Interferone beta e glatiramer acetato per la sclerosi multipla in Inghilterra e Galles (2002). I trattamenti sono stati inizialmente prezzati al livello richiesto dall'azienda e, sulla base di uno studio di coorte di 10 anni che stimava la disabilità utilizzando la scala di stato di disabilità estesa (EDSS), si prevedeva che i prezzi venissero adeguati ogni 2 anni per raggiungere una soglia di costo-efficacia di 36.000 GBP / QALY guadagnato.

GLI ACCORDI BASATI SUI SERVIZI (BUNDLE PAYMENTS)

Come ben spiegato dall'Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH), in particolare l'Opinion on Innovative payment models for high-cost innovative medicines (http://ec.europa.eu/health/expert_panel/index_en.html) una delle possibili vie nel prossimo futuro sarà **passare dal pagamento di singoli farmaci al pagamento di servizi**.

Gli accordi per l'ingresso nel mercato possono essere il primo passo verso strategie più elaborate per commissionare servizi sanitari a fornitori privati. I nuovi modelli di pagamento basati sugli esiti (assistenza sanitaria basata sul valore), con pagamenti bundle che possono includere bonus e penali legati agli esiti positivi e negativi definiti in un contratto, segnano un cambiamento rispetto al semplice pagamento di un prodotto.

Ciò rende l'acquisto di farmaci per il trattamento dei pazienti più vicino alla commissione di servizi sanitari, in particolare se i prodotti farmaceutici sono utilizzati in combinazione con la diagnostica e/o il trattamento prevede la combinazione di più prodotti farmaceutici.

Gli **accordi di ingresso nel mercato basati sui risultati** hanno forti esigenze in termini di raccolta dei dati e della loro interpretazione, rendendo difficile il funzionamento in tutti i casi. Gli accordi per l'ingresso nel mercato possono risolvere uno o entrambi i problemi: **a)** l'incertezza sull'efficacia del nuovo prodotto farmaceutico e **b)** la richiesta di prezzi più bassi da parte dei payers dell'assistenza sanitaria, senza mettere a rischio altri mercati attraverso i legami dei prezzi di riferimento internazionali.

Una potenziale strada per lo sviluppo di un nuovo quadro di modelli di pagamento per i farmaci innovativi ad alto costo è quella di passare dall'"acquisto di pillole" all'acquisto di "servizi". Questo cambia anche il ruolo delle aziende farmaceutiche, che da venditori di prodotti diventano **partner** nella fornitura di servizi. Questa strada presenta però delle sfide. Una delle principali è l'affidamento del servizio, e la predisposizione di ciò che è necessario per farlo - competenze e strategia per il servizio commissionato, come descritto in dettaglio dall'EXPH.

I nuovi modelli di pagamento che passano dal *pagamento di pillole* al *pagamento di servizi* prevedono inoltre un riconoscimento esplicito del ruolo della compliance del paziente come parte integrante del rapporto tra pagatore e fornitore di servizi.

3.9 Il parere dell'Expert Panel Europeo su nuovi modelli di valutazione dei farmaci innovativi

Di seguito sono riportate, integralmente, le raccomandazioni dell'Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH), in particolare l'Opinion on Innovative payment models for high-cost innovative medicines (http://ec.europa.eu/health/expert_panel/index_en.htm):

La crescita della spesa farmaceutica dovuta a nuovi farmaci innovativi ad alto costo, nell'attuale quadro istituzionale, crea sfide finanziarie per i sistemi sanitari.

Il riconoscimento che l'attuale percorso di crescita non può essere continuato all'infinito porta alla ricerca di nuovi modi per garantire che l'innovazione "che conta" sia prodotta, che i pazienti abbiano accesso all'innovazione e che i sistemi sanitari siano finanziariamente sostenibili.

Fonte:
<https://www.aha.org/bundled-payment/bundled-payment>

Fonte:
Wenzl, M. and S. Chapman (2019), "Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward", OECD Health Working Papers, No. 115, OECD Publishing, Paris,
<https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>

OECD - Performance-based managed entry agreements for new medicines
<https://www.oecd.org/health/health-systems/pharma-managed-entry-agreements.htm>

Questo contesto porta a discutere modelli di pagamento innovativi per i nuovi farmaci che migliorino il modo in cui vengono raggiunti i tre obiettivi sopra citati. È improbabile che un unico modello di pagamento sia ottimale per tutte le situazioni. Alcuni principi generali dovrebbero però essere osservati quando si definiscono modelli di pagamento specifici per i farmaci innovativi e si decide di premiare la R&S nei prodotti farmaceutici:

- » Maggiore trasparenza dei prezzi e dei costi, compreso il riconoscimento che i prezzi elevati (costi elevati per i payers) possono o meno avere alla base costi di R&S elevati.
- » Rivedere le regole di protezione dell'innovazione attraverso la legge sui brevetti e l'esclusività di mercato, in quanto è possibile e necessario ideare altri meccanismi per promuovere e premiare le innovazioni di alto valore. Ciò è particolarmente vero quando è possibile identificare in modo consensuale aree con chiari bisogni terapeutici insoddisfatti. Il sistema dei brevetti è attualmente l'opzione migliore per gli sforzi di innovazione decentralizzati quando i consumatori sono sensibili al prezzo, ma non necessariamente in altri casi. Questo apre lo spazio per esplorare nuovi modelli di promozione dell'innovazione che comprenderanno nuovi modelli di pagamento, i quali possono o meno essere associati a regole diverse nel finanziamento della R&S (ad esempio, facendo uso di meccanismi di assegnazione di premi).
- » Sviluppare metodologie per misurare il valore sociale dei prodotti farmaceutici e utilizzare sistematicamente tali metodi, ad esempio nel contesto dell'Health Technology Assessment.
- » Valutare l'esercizio del potere di mercato in ogni negoziazione dei prezzi, come risultato della protezione assicurativa stabilita dai sistemi sanitari, riducendo il ruolo della sensibilità al prezzo dei consumatori nel limitare gli aumenti di prezzo dei nuovi prodotti sotto protezione brevettuale.
- » Stabilire premi migliori per il valore aggiunto terapeutico più elevato, in modo da indirizzare gli sforzi di innovazione verso le aree più rilevanti.
- » I sistemi di pagamento dovrebbero evolvere nella direzione di pagare per l'acquisizione di un servizio (trattamento) e non di un prodotto (pillola).
- » Esplorare sistemi di pagamento non lineari, tra cui bundling, accordi prezzo-volume, differenziazione tra aree geografiche e indicazioni.
- » Creare piattaforme di dialogo che coinvolgano tutte le parti interessate.

3.10 Il modello di salute basato sul valore (value-based healthcare model)

Il concetto di valore in sanità è stato introdotto da Porter (<https://www.isc.hbs.edu/health-care/value-based-health-care/Pages/default.aspx>) nel primo decennio degli anni 2000. Tale approccio prevede una valutazione esclusiva degli outcome di salute raggiunti dal paziente in rapporto alle risorse impiegate per raggiungerli. Dunque, vengono considerati solamente gli outcome clinici (di salute) e quelli economici. Il concetto di valore è stato poi riformulato nel corso degli anni in modo da comprendere numerose altre dimensioni che caratterizzano tutti i sistemi sanitari votati al raggiungimento della copertura sanitaria universale.

Nel 2019 l'**Expert Panel On Effective Ways Of Investing In Health (EXPH) della Commissione Europea** ha diffuso l'**Opinion on Defining value in "value-based healthcare"**, definendo le 4 declinazioni del valore. In questa accezione, il concetto di valore viene

notevolmente ampliato, considerando dunque il paziente e il suo percorso di cura in una visione sistemica (seppur centrata sempre più sul singolo) che abbraccia il problema dell'allocazione delle risorse, della migliore modalità di impiegarle per garantire il miglior risultato possibile per il singolo paziente, dell'accesso equo per tutti i cittadini, abbattendo le disuguaglianze e creando un "sistema sociale" basato sulla coesione e sulla solidarietà che coinvolga tutti gli attori: pazienti, cittadini, operatori sanitari, decisori politici.

Il concetto di valore e di sanità basata sul valore (**Value-Based Health Care – VBHC**) rappresenta dunque la "**way forward**" per informare il processo decisionale dell'assistenza sanitaria, per farla diventare più efficace, equa, accessibile e resiliente. In particolare, il concetto di valore promosso dall'EXPH si fonda su 4 pilastri:

- 1. Valore personale**
- 2. Valore Tecnico**
- 3. Valore Allocativo**
- 4. Valore Sociale**

L'assistenza adeguata al fine di raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (valore personale), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse a disposizione (valore tecnico), l'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (valore allocativo) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (valore sociale) rappresentano, quindi, le quattro dimensioni del "valore", assicurando i pilastri fondamentali dei sistemi sanitari basati sulla solidarietà: il principio di equità, infatti, può essere assicurato solamente se è presente un'equa allocazione delle risorse, che a sua volta può essere assicurata dal contributo dell'assistenza sanitaria alla coesione sociale. L'efficienza (il raggiungimento del miglior risultato clinico in relazione alle risorse impiegate), inoltre, può essere garantita esclusivamente da un'ottimale allocazione delle risorse. La centralità del paziente e la qualità dell'assistenza, infine, possono essere garantite da un'interazione, mirata alla collaborazione e all'identificazione dei benefici e danni per la salute, tra medici e pazienti. In questa ottica il paziente svolge un ruolo fondamentale, ponendosi, dunque, al centro del suo percorso di cura.

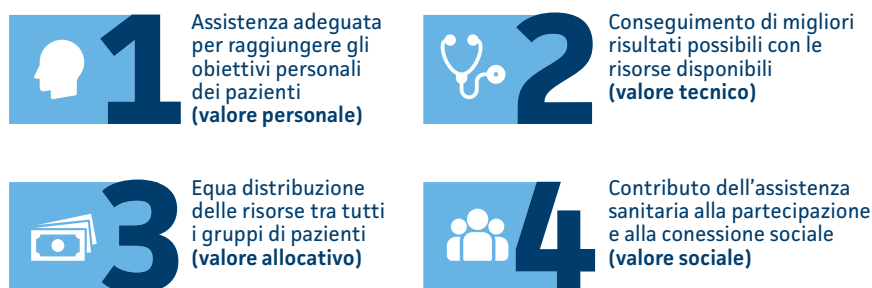


Figura 3.10.1 I quattro pilastri del valore secondo l'Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health

Per garantire la sostenibilità finanziaria dell'assistenza sanitaria universale è necessaria una strategia a lungo termine verso una riallocazione delle risorse dalle prestazioni/cure di basso valore a prestazioni/cure ad alto valore, come definito nel concetto di VBHC.

In effetti, nell'ultimo ventennio abbiamo assistito ad una rilevante evoluzione nelle strategie di cura delle malattie e nei percorsi di assistenza e cura dei pazienti. Tale

evoluzione deriva da uno sviluppo sinergico in diversi ambiti: dai progressi della ricerca di base, fino allo sviluppo della ricerca farmaceutica. Questa evoluzione ha progressivamente incrementato il costo di gestione delle malattie, in molti casi anche per effetto di una anticipazione nell'avvio del trattamento di molte condizioni, al fine di prevenirne gli esiti negativi a lungo termine, ovvero prolungando la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti. Il caso dell'incredibile successo delle terapie per l'in-

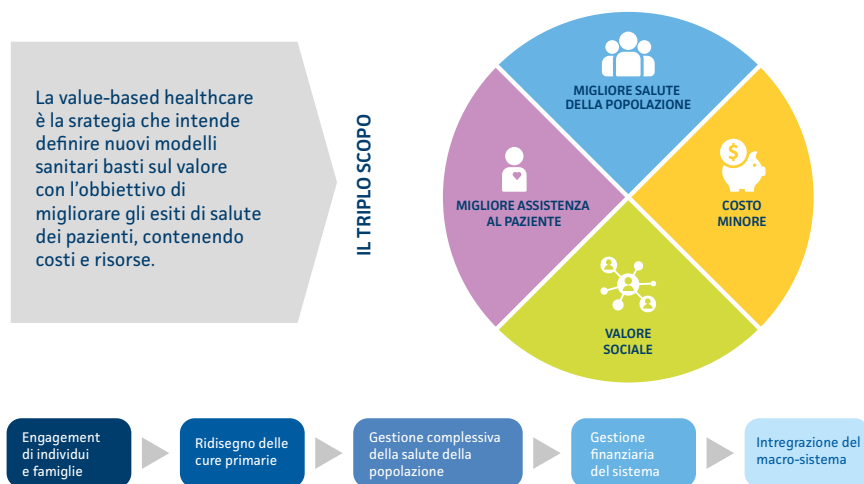


Figura 3.10.2 Schematizzazione dell'approccio value-based healthcare

fezione da HIV e dell'epatite C sono esempi straordinari.

La Value-based Healthcare vuole creare una struttura assistenziale sistemica, con coinvolgimento di tutti gli attori implicati nel processo di cura dei cittadini. Innanzitutto, **i pazienti sono posti al centro del percorso di cura**. È necessario quindi cambiare ulteriormente il paradigma assistenziale e passare dall'approccio medico-paziente paternalistico ad un approccio di condivisione. Solo mettendo realmente al centro i pazienti, coinvolgendoli in tutti i processi decisionali, è infatti possibile garantire il raggiungimento degli obiettivi specifici del singolo paziente. Il processo decisionale condiviso (*share decision making – SDM*), dunque, è necessario affinché operatori sanitari e pazienti concordino sulle decisioni diagnostico-terapeutiche, al fine di assicurare l'opzione di trattamento più efficace che meglio si allinea alle preferenze e alle loro convinzioni culturali e personali dell'individuo. Ovviamente tale approccio si basa necessariamente sull'*Evidence-based Medicine (EBM)*, per cui ogni tipo di procedura, trattamento e percorso di cura proposto dal medico deve trovare riscontro nelle migliori evidenze scientifiche disponibili.

I clinici, dunque, sono fortemente coinvolti nella VBHC. Oltre ad affiancare e accompagnare il paziente nel percorso di cura, hanno un ruolo fondamentale nel garantire l'utilizzo delle migliori evidenze scientifiche disponibili e nel contribuire a ridurre l'uso di prestazioni di basso valore verso prestazioni ad alto valore. La conoscenza, l'aderenza, l'aggiornamento e la messa in pratica delle linee guida risultano dunque di fondamentale importanza. A tale fine è necessario dunque implementare proprio la valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), in modo da individuare i reali interventi (strumenti diagnostici, terapeutici, farmacologici, procedurali) ad alto valore. In questo contesto si inserisce, inoltre, il *Relative Effectiveness Assessment (REA)*: si tratta di un modello metodologico per la produzione collaborativa e la condivisione di valu-

tazioni HTA. Tali valutazioni REA riportano informazioni rilevanti e trasferibili a diversi contesti, allo scopo di promuoverne la trasferibilità (a livello regionale o nazionale) e di consentire una reale collaborazione tra agenzie di HTA, evitando così duplicazioni nelle valutazioni.

Per quanto riguarda i *payers*, sino ad oggi il SSN italiano ha garantito l'accesso alle terapie, anche se con ritardi che si concentrano sulle terapie considerate come non innovative; il controllo della spesa sanitaria è avvenuto utilizzando il meccanismo del tetto globale, per un periodo con strumenti come i MEAs (oggi praticamente abbandonati), cercando sempre di più di fare efficienza in fase di acquisto; per alcuni prodotti è intervenuto, inoltre, un fondo di «scopo», ad esempio il fondo per i farmaci innovativi (oncologici e non).

Nello scenario futuro entreranno innovazioni rilevanti e costose (ATMPs), con l'opzione di attivare nuovi fondi speciali. È necessario dunque garantire un accesso equo a tutte queste nuove tecnologie e innovazioni. Nonostante i costi elevati, infatti, bisogna rendere tali trattamenti fruibili a tutti. L'approccio *value-based* consente di favorire l'introduzione di queste tecnologie in modo equo e sostenibile. In base a quanto descritto, in tabella sono schematizzati i diversi stakeholder coinvolti nell'approccio della Value-Based Health Care.

VALORE DI/ PER:	VALORI E OBIETTIVI	STRUMENTI PER RAGGIUNGERE GLI OBIETTIVI
PAZIENTI	Beneficio/ outcome, eventi avversi + complicanze, raggiungimento degli obiettivi per ogni singolo paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione del beneficio aggiunto • Processo decisionale condiviso (SDM)
CLINICI	<ul style="list-style-type: none"> • Benefici + danni, • Progressi nel raggiungimento di obiettivi di/per molti pazienti 	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione di efficacia relativa (REA) • Linee guida
PROVIDER/ ISTITUZIONI	Beneficio netto + costi / Impatto sul budget	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazioni di Impatto sul budget (BIA) • Analisi Costo-Efficacia (CEA) • Utilità • Risk-sharing/Managed-Entry Agreements
PAYERS + PLANNING	<ul style="list-style-type: none"> • Salute della popolazione entro un determinato budget; • Beneficio netto + costi opportunità + qualità + equità 	<ul style="list-style-type: none"> • Priority setting • Programmazione del budget
INDUSTRIA	Market share e vendite	<ul style="list-style-type: none"> • Marketing • Strategie di prezzo "basate sul valore"
POLITICA SANITARIA	Beneficio netto + costi opportunità + equità + appropriatezza (equilibrio dell'innovazione e beneficio netto)	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dei bisogni • Utilità aggregate (ponderate) • Technology Foresight & Horizon Scanning • Programmazione del budget
POLITICA / GOVERNO	Impatto sociale (coesione), impatto sulle generazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Health Impact Assessment (HIA) • Impatto sociale

Figura 3.10.1 I quattro pilastri del valore secondo l'Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health

Fonte:
https://health.ec.europa.eu/expert-panel-effective-ways-investing-health/overview_en

Di seguito sono inoltre riportate alcune raccomandazioni selezionate, elaborate dall'Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH) e riassunte da Walter Ricciardi, Chair dello stesso Expert Panel:

PER GARANTIRE IL VALORE SOCIALE

Creare una maggiore consapevolezza: della salute come investimento essenziale in una Società Europea equa e solidale ("salute è ricchezza"); della centralità di un VALORE Europeo; dell'impegno, negli obiettivi di uno sviluppo sostenibile, per raggiungere una copertura sanitaria universale (Universal Health Coverage - UHC).

Questo processo fornirà chiare spiegazioni per illustrare come la sostenibilità finanziaria dei progressi esistenti verso l'UHC sia messa in pericolo da:

- Sovradiagnosi che porta al sovra-trattamento;
- Iniquità per malattia/e e gruppi di pazienti «senza voce»;
- Variazioni ingiustificate negli interventi sanitari;
- Prezzi irragionevoli dei trattamenti;
- Sprechi derivanti da inefficienze, frodi e corruzione.

PER ASSICURARE I QUATTRO PILASTRI DEL VALORE

(valore personale, tecnico, allocativo e sociale):

Sviluppare una strategia a lungo termine per un approccio step-by step basato sul valore/i e diretto al cambiamento culturale:

- Investire nella ricerca e nello sviluppo di metodologie, nell'appropriatezza e nell'implementazione della ricerca (Horizon Europe e programmi quadro successivi);
- R&D (pilota basato sui bisogni pubblici) per vere e proprie tecnologie innovative e che consideri come innovazioni gli interventi sociali tanto quanto gli interventi basati sulla tecnologia;
- Orientare gli interventi digitali in sistemi che supportino realmente un'assistenza di alto valore;
- Monitorare gli effetti dell'implementazione su larga scala utilizzando le fonti di dati esistenti (ad esempio registri di qualità in Finlandia, Svezia ecc.) e le metodologie disponibili (ad esempio uso di indicatori) e creare procedure per guidare ulteriormente la direzione del cambiamento.

PER GARANTIRE IL VALORE PERSONALE

Sostenere le iniziative dei pazienti per la partecipazione al processo decisionale condiviso (SDM), riconoscendo l'importanza degli obiettivi, dei valori e delle preferenze, di pazienti informati con dati/informazioni di alta qualità.

Le azioni includono:

- Co-creazione di modelli di cura con la comunità dei pazienti (comprese famiglie e assistenti informali) e adozione di un framework per il coinvolgimento rilevante della popolazione e dei pazienti nella progettazione di sistemi e servizi sanitari (requisiti di evidenza, M&E, discussioni politiche e processi decisionali), al fine di ottenere un'assistenza sanitaria basata sul valore nel suo senso più ampio.
- Sviluppare, insieme con le organizzazioni di pazienti, le autorità degli Stati membri e gli altri stakeholders, una strategia globale per attuare pratiche di empowerment ed un'assistenza sanitaria orientata agli obiettivi dei pazienti e person-centred.
- Garantire un coinvolgimento appropriato dei pazienti e delle loro comunità nella creazione ed implementazione di misurazioni di outcome ed esperienze personali definite dai pazienti (PROMs e PREMs).

3.11 Il Value-Based Pricing

In ambito farmaceutico il concetto di Value-Based Healthcare (VBHC) ha un impatto importante anche sul "pricing" dei farmaci.

Attualmente i Paesi Europei adottano sistemi di determinazione del prezzo simili, seppur con alcune differenze nazionali. I vari Paesi sono accumulati dal cercare sempre più di ottenere un miglior rapporto qualità-prezzo nella spesa farmaceutica, pur mantenendo gli incentivi all'innovazione. In questo contesto, il "prezzo basato sul valore – value-based pricing" ha acquisito particolare credito negli ultimi anni. Secondo questo principio, i prezzi dei prodotti farmaceutici dovrebbero riflettere il loro "valore" per la società, valutato sulla base di una serie di criteri che includono l'analisi della domanda e del valore percepito dall'utente finale.

DEFINIZIONI GENERICHE (Oxford Dictionary):	<ul style="list-style-type: none"> • Valori/Values: Credenze e atteggiamenti che una persona ritiene possano portare al giudizio di ciò che è importante (nella propria vita). • Valore/Value: l'importanza e il valore o l'utilità di qualcosa per una persona.
VALUES VS VALUE	
UTILIZZO CIRCOSCRITTO DEL "VALORE" (basato sul Prezzo)	Value definito come risultati sanitari ottenuti per dollaro spesi
VALUE-BASED HEALTHCARE:	Value = Qualità (outcomes + esperienza del paziente) Costi (costi diretti e indiretti dell'intervento)
VALUE-BASED PRICING:	Processo in base al quale il prezzo e il rimborso di un servizio (ad es. Farmaco, dispositivo medico) vengono regolati in base al proprio valore terapeutico
UTILIZZO COMPLETO (normativo) DEL "VALORE"	<ul style="list-style-type: none"> • Valore allocativo: assicurare che tutte le risorse disponibili siano prese in considerazione e distribuite in modo equo. Questo concetto viene anche definito dagli economisti come "efficienza allocativa". • Valore tecnico: garantire che le risorse assegnate siano utilizzate in modo ottimale (senza sprechi). • Valore personale: assicurare che i valori di ogni singolo paziente siano utilizzati come base per il processo decisionale in modo da ottimizzare i benefici per i pazienti • Valore sociale: assicurare che l'intervento in Sanità contribuisca alla connessione, alla coesione sociale, alla solidarietà, al rispetto reciproco, all'apertura alla diversità.
VALUE-BASED HEALTHCARE:	

Tabella 3.11.1: sistemi di determinazione del prezzo dei prodotti farmaceutici

Tuttavia, risulta evidente che con l'arrivo di straordinarie innovazioni farmaceutiche, la determinazione del prezzo non può che prendere in considerazione anche altri parametri, come quelli inclusi nella VBHC, in particolare per quanto riguarda il valore personale per il paziente e il valore sociale.

Nell'identificare un nuovo approccio basato sul valore è necessario quindi definire il valore del trattamento includendo diverse dimensioni, che sono inglobate nei quattro pilastri identificati dall'EXPH. Il valore personale, tecnico, allocativo e sociale, infatti, permettono di rispondere alle nuove esigenze dei sistemi sanitari, dei professionisti sanitari, dei pazienti e dei cittadini.

Si devono, dunque, considerare la prospettiva e i bisogni del paziente, che si configurano con la gravità della patologia per cui si rende necessario il farmaco e dunque l'eventuale presenza di bisogni insoddisfatti da parte di pazienti appartenenti a specifici gruppi, per i quali non sono presenti trattamenti efficaci. In questa ottica è importante anche valutare il *burden of diseases* e dunque le reali esigenze della popolazione.

L'accesso equo e la possibilità di fornire il trattamento giusto al paziente che realmente lo necessita rappresenta un ulteriore concetto fondamentale nell'identificazione del nuovo approccio, così come la considerazione delle speranze e delle aspettative dei pazienti e, in generale, dei cittadini.

È necessario valutare quindi la presenza di effetti clinici evidenti e ben riconosciuti sulla salute dei pazienti, che includano la valutazione del rapporto rischi/benefici e della qualità di vita dei pazienti (secondo diversi livelli di evidenza: studi randomizzati e controllati, registri, studi osservazionali e *real world data*).

Un'altra dimensione riguarda poi la compensazione dei costi e dunque gli impatti economici e finanziari sui pazienti, sulle famiglie e sul sistema sociale in generale (*welfare*). In sostanza, in futuro si dovrà decidere sulla base del valore considerando criteri multipli, superare l'incertezza scientifica e la complessità dei processi deliberativi e considerare una serie di parametri diversi, che possono essere riassunti in:

- **clinici** (longevità, stato di salute, efficacia, tempo per raggiungere un beneficio, trattamento salvavita, età, facilità d'uso della tecnologia);
- **di giustizia sociale** (bisogno, principio di differenza, coerenza interna, squilibrio proporzionale, gravità della patologia, mancanza di alternative efficaci, status socioeconomico del paziente);
- **etici** (valori culturali, religiosi e morali, dignità, fine vita, medicalizzazione);
- **politici** (valore di sanità pubblica, pressione dell'opinione pubblica, costi, costo-efficacia, budget impact, fattibilità, responsabilità individuale).

Fonte:
EURIPHI -
Value-based procurement - Partnering for patient-centric, sustainable health care
<https://www.euriphi.eu/wp-content/uploads/vbp-standard-slideset-supplier.pdf>



Figura 3.11.1: Schema guida per i payers nazionali per la determinazione del prezzo dei farmaci innovativi

In questo contesto è importante segnalare la recente revisione (maggio 2020), da parte di AIFA, della guida per le aziende nella preparazione dei dossier per la negoziazione. In questo documento vengono incluse le analisi di costo-efficacia e/o di costo-utilità del farmaco in domanda in confronto allo standard of care nel contesto assistenziale italiano, e le analisi di impatto sul budget per il SSN derivante dall'eventuale ammissione alla rimborsabilità del farmaco in domanda. Tale documento rappresenta, dunque, una prima base per il cambiamento dell'approccio verso una dimensione *value-based*, necessaria per riorganizzare il sistema di "pricing" dei farmaci e considerare tutti i pilastri del valore.

In realtà, il framework attuale italiano non ha nessuna "traduzione" in livelli di rimborsabilità (come quello francese) oppure nessun soglia, come quello del QALY UK: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(19\)30567-3/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(19)30567-3/fulltext). Per aggiornarlo, oltre a identificare i domini del valore e misurarli, occorre aggregarli e convertirli in prezzo. Di seguito, due modelli di processo decisionale basati sul valore.

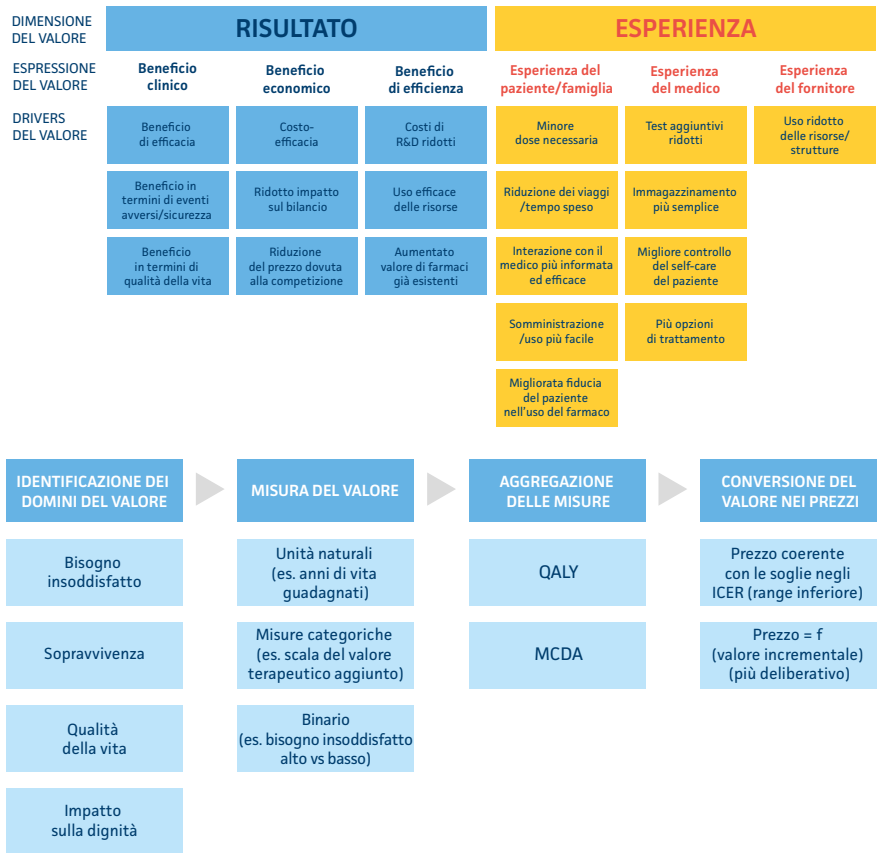


Fig. 3.11.2: modelli e step operativi dei processi decisionali basati sul valore

Esperienze internazionali nella definizione di accordi Value Based e nella gestione dell'incertezza di esito

Negli anni, i Paesi europei hanno seguito l'Italia nella definizione di registri di Real World Evidence (Vedi oltre) ed accordi innovativi di prezzo quali strumenti di governance e gestione dell'incertezza legata all'accesso di terapie innovative e nella definizione del prezzo delle stesse.

Il NHS (National Health Service) inglese ha implementato a partire dal 2019 il **SACT** (Systemic Anti-Cancer Therapy Dataset - <http://www.chemodataset.nhs.uk/home>): database che raccoglie in modo sistematico e obbligatorio le attività correlate al trattamento delle terapie anti-cancro condotte nei centri afferenti all'NHS inglese.

In particolare il SACT, componente del National Cancer Registry inglese, ha lo scopo di:

- **raccogliere informazioni relativamente ai diversi utilizzi delle terapie sistemiche anti-cancro sul territorio inglese;**
- **supportare, attraverso analisi di dati e raccomandazioni, i pazienti e i clinici nella scelta delle terapie più appropriate;**
- **comprendere le risorse necessarie per garantire l'accesso alle cure e supportare le decisioni correlate;**
- **connettere le informazioni raccolte ad altri database per comprendere, disegnare e migliorare i percorsi integrati di gestione di pazienti con tumore.**

Le informazioni raccolte dal SACT sono anche utilizzate per ridefinire il valore delle terapie raccomandate dal NICE (National Institute for Health and Care Excellence) sulla base delle informazioni *real life* raccolte. In particolare si trovano numerosi esempi di valutazioni NICE aggiornate, nelle quali i modelli di costo-efficacia e di impatto sul budget sono condotti con le evidenze derivanti dalla pratica clinica e il risultato viene rivisto alla luce delle differenze rispetto alla valutazione iniziale condotta in base alle evidenze degli studi clinici randomizzati.

Un ambito che ha particolarmente beneficiato dei dati real world derivante dal registro SACT è quello delle immunoterapie, usualmente associate a un potenziale beneficio molto significativo da confermare con dati di lungo termine derivanti dalla pratica clinica.

Sempre con finalità simili ma strumenti differenti, la Spagna sta in questi anni accelerando sull'adozione di accordi innovativi *outcome based*, volta a ridurre l'incertezza sull'*effectiveness* nella pratica clinica delle terapie innovative. Il Ministero della Salute Spagnolo ha implementato in anni recenti un registro a valenza Nazionale finalizzato a monitorare il valore portato per il Sistema Sanitario dalle terapie innovative ad alto impatto sanitario ed costo (**VALTERMED** - Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos - Ministerio de Sanidad - <https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>). I dati *real life* forniti dal registro, consentono l'implementazione di accordi *outcome based agreements* che prevedono costi per il sistema sanitario differenziati in base all'*effectiveness* del trattamento nella pratica clinica.

Come descritto, in alcuni ambiti la necessità di definire accordi *value based* associati all'efficacia dello stesso nella pratica clinica, è ancora più importante. In particolare, nei principali Paesi europei, l'arrivo delle terapie avanzate (ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products), quali terapie geniche e CAR-T, ha segnato una maggiore attenzione da parte dei regolatori nella definizione di tale tipologia di accordi. Le terapie avanzate, infatti, sono spesso caratterizzate da ambiti potenzialmente curativi per patologie estremamente invalidanti o con bisogno terapeutico elevato, da un costo di trattamento elevato e sostenuto in un'unica soluzione e da una

efficacia clinica che si può valutare solamente nel corso di periodi di tempo lunghi. Una recente pubblicazione ha analizzato i differenti approcci seguiti da alcuni Paesi Europei e dagli Stati Uniti ai fini di una riduzione dell'incertezza attraverso dati di real world o attraverso la definizione di accordi innovativi di prezzo *outcome based*

Fonte:
(vedi: Jesper
Jørgensen et al.
Regen. Med. (2021)
16(4), 405–422
- [https://www.
futuremedicine.com/
doi/pdf/10.2217/
rme-2020-0169](https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/rme-2020-0169))

Prospettive future

Abbiamo compreso nel presente capitolo come il paradigma di valutazione delle terapie abbia nei fatti già intrapreso un percorso evolutivo, a livello italiano e internazionale, che prevede un ruolo sempre più centrale della **real world evidence**. Tale evoluzione si è resa necessaria alla luce di un rapido cambio di contesto nell'ambito dell'innovazione scientifica e tecnologica, anche legata a un concetto di sostenibilità, ovvero alla necessità di garantire la terapia più appropriata per le caratteristiche del singolo individuo (medicina di precisione).

Abbiamo visto che già oggi, la presenza di un numero ormai prevalente di procedure di autorizzazione in valutazione presso le autorità regolatorie internazionali (EMA, FDA) basate su tipologie di studi clinici innovativi o comunque caratterizzati dall'impossibilità di generare evidenze già mature in fase di prima valutazione, richiede lo spostamento del processo di valutazione verso una fase in cui la presenza di dati *real world* può integrare e supportare la corretta comprensione del valore delle terapie.

Per questo motivo le autorità HTA locali e AIFA in Italia hanno sviluppato o stanno sviluppando modelli di definizione del prezzo o di rivalutazione dello stesso che possano ridurre il livello di incertezza e rischio sulle risorse allocate (modelli di rimborso *coverage with evidence development; outcome based agreements*). In particolare, in ottica futura, è auspicabile che il SSN, attraverso AIFA, possa ripartire da un sistema evoluto di registri che, superando le aree di miglioramento prima identificate, possa costituire un'infrastruttura digitale che, raccogliendo dati di utilizzo e di *effectiveness*, possano:

- consentire l'adozione di modelli negoziali basati sul valore declinato in base a criteri certi e replicabili
- consentire l'integrazione di evidenze cliniche non ancora pienamente mature in fase di approvazione iniziale, attraverso la disponibilità di dati di effectiveness;
- verificare l'impatto delle nuove terapie sul percorso dei pazienti, da un punto di vista clinico ed economico, valutandone anche le potenziali risorse risparmiate;
- gestire in modo appropriato le terapie più innovative, in particolare in un'ottica di medicina di precisione in cui la corretta gestione del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale del paziente in una logica olistica è preponderante rispetto ai singoli interventi.

Fonti:

OECD (2017), Tackling Wasteful Spending on Health, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>.

Porter, M. E., & Kramer, M. R. (2019). Creating shared value. In *Managing sustainable business* (pp. 323-346). Springer, Dordrecht.

Porter, M. E. (2009). A strategy for health care reform - toward a value-based system. *N Engl J Med*, 361(2), 109-112.

European Commission – DG Health & Food Safety

Directorate Health Systems, medical products and innovation. Expert Panel on effective ways of investigating health systems (EXPH): Opinion on Defining value in "value-based healthcare (2019)

Guyatt, G., Cairns, J., Churchill, D., Cook, D., Haynes, B., Hirsh, J., ... & Sackett, D. (1992). Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *Jama*, 268(17), 2420-2425.

European wide Innovation Procurement in Health and Care (EURIPHI) (2019). Value-based procurement Partnering for patient-centric, sustainable health care <https://www.euriphi.eu/wp-content/uploads/vbp-standard-slideset-supplier.pdf>

3.12 Il Parere della Federazione Europea delle Industrie Farmaceutiche sui nuovi modelli di rimborso dei farmaci innovativi

Alla luce delle nuove sfide, non sorprende che i modelli tradizionali di determinazione dei prezzi e di rimborso possano diventare un ostacolo all'accesso dei pazienti e che sia necessario un approccio diverso, che comprenda nuovi modelli di determinazione dei prezzi e di pagamento. Tali modelli possono incorporare una serie di approcci diversi che aiutano ad affrontare le diverse sfide discusse in precedenza, e potrebbero rappresentare un'alternativa ai sistemi esistenti basati su sconti arbitrari, semplici accordi prezzo-volume e tetti di spesa. Sono dinamici e in evoluzione, con nuovi modelli che si sviluppano nel tempo.

Gli approcci proposti dall'EFPIA

<https://www.efpia.eu/media/554543/novel-pricing-and-payment-models-new-solutions-to-improve-patient-access-300630.pdf>

sono descritti di seguito.

Prezzi basati sulle indicazioni e sulle combinazioni: la determinazione dei prezzi basata sulle indicazioni si basa sul concetto che un farmaco utilizzato per più indicazioni può offrire benefici diversi a gruppi diversi di pazienti e il valore del farmaco può variare a seconda dell'indicazione. Il prezzo basato sulle indicazioni è un meccanismo in cui il prezzo del prodotto riflette il suo valore osservato nelle varie indicazioni.

Tariffazione basata sulla combinazione affronta il problema del valore dei prodotti utilizzati in combinazione, che non è semplicemente il valore aggiunto dei farmaci utilizzati separatamente. Cerca di risolvere le ulteriori complessità nell'assegnazione del valore e nella negoziazione dei prezzi quando diversi titolari di autorizzazione all'immissione in commercio sono responsabili dei singoli farmaci utilizzati in combinazione.

Pagamenti basati sui risultati: il pagamento di un farmaco è condizionato alla sua performance nel mondo reale attraverso una struttura finanziaria, ed è correlato a risultati osservabili. Possono essere utili strumenti di accesso nei casi in cui l'entità e la durata dei benefici clinici o delle prestazioni reali del farmaco al momento del lancio siano in qualche modo poco chiare. Esistono diversi pagamenti basati sui risultati, adattati a particolari esigenze: ad esempio, la copertura con sviluppo delle evidenze consente l'accesso al prodotto a condizione che vengano fornite ulteriori evidenze in un momento definito, per affrontare l'incertezza al momento della valutazione.

Pagamenti a tempo: Strutturare i pagamenti in questo modo aiuta a mitigare l'elevato costo iniziale che altrimenti sarebbe associato alle terapie a tantum. Quando il pagamento a tempo indeterminato è legato a un particolare esito osservato, che richiede la raccolta di dati sugli esiti reali, può anche essere un modo per i payers di affrontare l'incertezza sul beneficio clinico dovuta alla natura delle prove disponibili al momento del lancio.

Pagamenti in abbonamento: in alcune circostanze, questi pagamenti possono essere utilizzati per svincolare il pagamento di un trattamento dal numero di pazienti che ricevono il farmaco. Dato che il pagamento è svincolato dal numero di pazienti

trattati, un modello di questo tipo potrebbe aiutare i payers ad anticipare l'impatto sul bilancio associato al trattamento dei pazienti in una determinata area patologica e a garantirne la sostenibilità nel lungo periodo. Esiste una forma distinta di pagamenti forfettari, in cui viene pagato un importo fisso per un determinato volume.



Fig. 3.12.1: modelli innovativi di pagamento, che fanno fronte ad esigenze sfide e problematiche del mondo farmaceutico



4. Innovazione Farmaceutica e Accesso ai Medicinali

4.1. Accesso ai Medicinali nei Paesi ad alto reddito

4.1.1. Introduzione

Prima che un farmaco sia autorizzato alla vendita, la sua sicurezza ed efficacia devono essere confermate dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Tuttavia, anche dopo l'autorizzazione, non è garantito che tutti i pazienti abbiano immediatamente accesso a questo farmaco.

L'accesso dipenderà infatti da diversi fattori, quali la decisione delle aziende farmaceutiche di commercializzare o meno quel farmaco in un determinato Paese, l'accettazione del rimborso da parte dei Sistemi Sanitari Nazionali (o da parte delle strutture assicurative, prevalenti in alcuni Paesi), e la possibilità per il paziente di pagare i costi non coperti dal sistema sanitario.

Poiché nell'Unione Europea ogni Stato membro è responsabile individualmente della fornitura di assistenza sanitaria ai propri cittadini, i Paesi differiscono nel modo in cui gestiscono questi fattori: ogni Stato membro ha proprie politiche che determinano a quali farmaci i pazienti potranno avere accesso, quando e a quali costi. La naturale conseguenza è che l'accesso ai farmaci non è equamente distribuito nell'Unione Europea o tra i vari gruppi di popolazione.

A prescindere da queste differenze tra Paesi, il fatto che un paziente possa ricevere un trattamento appropriato dipende dallo sviluppo dei farmaci necessari, che coprano anche gli *unmet needs* (con riferimento non solo alle malattie rare ma anche – soprattutto – di numerose malattie croniche). In realtà un numero insufficiente di farmaci innovativi viene sviluppato in settori economicamente meno interessanti rispetto all'investimento in Ricerca e Sviluppo. La sfida consiste nell'individuare il modo migliore per incentivare l'innovazione in queste aree di bisogno insoddisfatto, assicurando al contempo che tutti i pazienti possano beneficiare di questi farmaci una volta sviluppati.

4.1.2 La situazione italiana

La spesa farmaceutica pubblica pro capite in Italia è tra le più basse in Europa, di circa il 20% al di sotto della media UE. Se si tiene conto delle differenze demografiche rispetto agli altri Paesi dell'UE, si presume che la spesa farmaceutica italiana sia in realtà inferiore del 30%.

I meccanismi di recupero delle spese eccedenti negli acquisti diretti rappresentano l'11-15% (circa 1 miliardo di euro) del fatturato ammissibile dell'industria farmaceutica in Italia, riducendo di fatto l'attrattività e la facilità di fare business nel Paese.

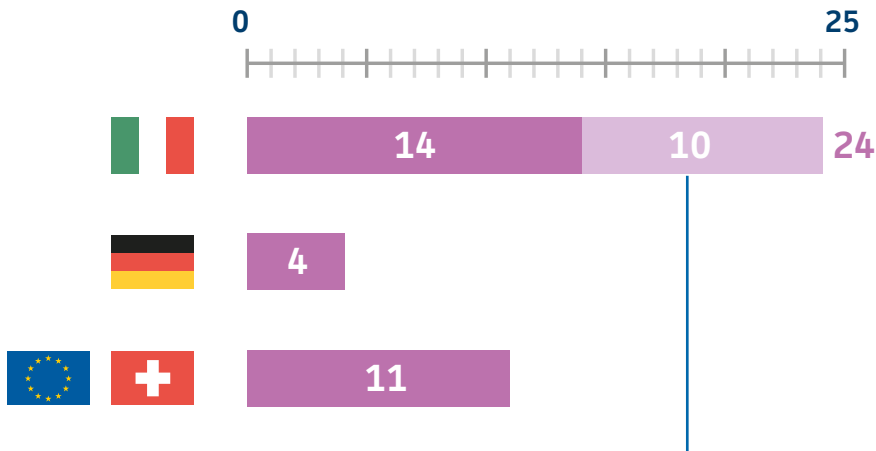
La duplicazione dei meccanismi di accesso a livello nazionale (in media ~14 mesi) e regionale (4-16 mesi, in media 10) porta a tempi di approvazione più che doppi rispetto agli altri Paesi dell'UE (Italia più 24 mesi, contro gli 11 mesi di media nell'UE e gli appena 4 mesi in Germania).

Il sistema dei *Prontuari Regionali* rappresenta un aspetto fondamentale che ritarda i tempi di accesso e causa differenze sostanziali in termini di accesso tra le regioni (da 4 a 16 mesi di ritardo dall'approvazione dell'AIFA).

Gli schemi seguenti, basati su dati pubblici elaborati dal Boston Consulting Group (BCG), sono piuttosto esplicitivi della situazione italiana rispetto ad altri Paesi dell'Unione Europea:

Il Panorama dell'accesso in Italia è caratterizzato da lunghi tempi di approvazione dei farmaci

AVG. # MESI PER L'ACCESSO AI FARMACI



I tempi di approvazione della Germania sono in media di ~4 mesi, di gran lunga i più rapidi in Europa.

Prontuari regionali che ritardano l'approvazione e determinano differenze sostanziali nell'accesso (disponibilità) del farmaco tra le regioni, con un alto grado di variabilità (ad esempio, minimo 4 mesi, massimo 16 mesi dalla pubblicazione della GU)

L'Italia ha i tempi di accesso ai farmaci più lunghi, pari a >2 volte rispetto agli altri paesi dell'UE, a causa della duplicazione dei processi a livello nazionale e regionale.

La carenza di personale dell'AIFA rispetto alle altre agenzie dell'UE (7 dipendenti per 1 milione di abitanti contro i 14 della media UE) contribuisce ai ritardi a livello nazionale.

Ulteriori ritardi dovuti anche alla presenza di "prontuari regionali" che determinano un'elevata variabilità in termini di accesso regionale (2-16 mesi, media ~10)

Panoramica dei quadri di accesso

COMPONENTE DI ACCESSO	ITALIA	GERMANIA	FRANCIA	REGNO UNITO
TEMPO DI ACCESSO	24 mesi (14 per AIFA + 10 per le revisioni regionali)	0-4 mesi a causa della negoziazione del prezzo dopo il lancio per 1 anno (prezzo libero)	6-10 mesi ma prima della presentazione al CHMP per la P&R	~6 mesi ma prima della presentazione al DoH e al NICE, prezzo libero ¹
NEGOZIATI SUI PREZZI	Linee guida nazionali tramite l'AIFA, ma le regioni possono annullare e fissare il proprio prezzo. Meccanismi di recupero al 50% del valore in eccesso	Definito dall'associazione federale dei pagatori (Spi-Bu) per i nuovi composti o indicazioni dopo la valutazione da parte del GBA che determina il beneficio aggiuntivo.	Definito centralmente in due fasi: 1- il Ministero della Salute stabilisce i livelli di rimborso in base alle prestazioni mediche effettive (SMR), compresa la gravità della malattia 2- Il miglioramento delle prestazioni mediche consente di stabilire un premio di prezzo/uno sconto aggiuntivo	Negoziato dal DoH (dopo la valutazione del NICE) e dall'ABPI (associazione delle aziende farmaceutiche britanniche), con un tetto massimo annuale del 2% sulla crescita dei prezzi.
RIMBORSO	A livello nazionale, attraverso l'AIFA	Attraverso fondi pubblici e privati (GVK e PKV)	Ogni 3-5 anni	Esistono meccanismi di ritorno dell'investimento DoH dopo la valutazione del NICE
RIVALUTAZIONE	Ogni 2 anni	Lancio di una nuova indicazione, dopo la scadenza (valutazioni con limite di tempo), riforma che consente una rivalutazione anticipata dei farmaci, 50M€ di entrate per gli orfani.	A livello nazionale, attraverso la definizione del livello di rimborso da parte dell'UNCAM	Ogni 5 anni

1. Se le vendite superano i 20 milioni di sterline, il produttore deve presentare una dichiarazione finanziaria annuale

CONTENIMENTO DEI COSTI	<ul style="list-style-type: none"> - Limiti alla spesa complessiva per i farmaci e al rientro dal budget - Sconti e ribassi obbligatori - Copagamento del paziente - Restrizioni alla prescrizione 	<ul style="list-style-type: none"> - Negoziazione obbligatoria dei prezzi (innovazioni) - Congelamento dei prezzi, contratti di sconto/gare d'appalto - Prezzi di riferimento nazionali - Budget per i farmaci dei medici (regionale) - Quota Gx/BS (regionale) - Incoraggiare il commercio parallelo di farmaci 	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione obbligatoria dei prezzi prevista nel tempo - Controlli di volume e PVA² - Restrizioni ai farmaci ospedalieri 	<ul style="list-style-type: none"> - Regolazione dei profitti tramite VPAS - Forte attrazione dell'HTA all'efficacia dei costi - Limitazioni di accesso regionali/locali
RIMBORSO	<ul style="list-style-type: none"> - Espansione dell'impatto dell'HTA - Aumento dei finanziamenti per i farmaci innovativi - Riduzione della disparità regionale 	<ul style="list-style-type: none"> - Sistema informativo sui farmaci per medici per guidare le prescrizioni i base alla valutazione HTA - Sostituzione obbligatoria dei biosimilari da parte 	<ul style="list-style-type: none"> - Estensione di "Third-party payer"³ a tutta la popolazione - Rafforzamento della trasparenza delle relazioni tra farmacie e medici - Disponibilità di dati sulla salute per pochi stakeholder 	<ul style="list-style-type: none"> - Il NICE esplorerà nuovi metodi di valutazione per fornire un accesso più rapido - Il CDF consentirà l'accesso precoce a farmaci promettenti che non hanno sufficienti evidenze per essere raccomandati di routine

2. Accordi sul volume dei prezzi - 3. Il terzo pagatore (Tiers payant) rinuncia ai costi iniziali dalle visite mediche/specialistiche per i pazienti - i medici ricevono il rimborso direttamente dal NHI - Fonte BCG

4.1.3. La posizione dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) per quanto riguarda l'accesso ai medicinali

L'OCSE ha pubblicato numerosi documenti sull'accesso all'innovazione farmaceutica, con uno sguardo a 360° che ovviamente riguarda in generale i Paesi membri di questa Organizzazione Internazionale. Sono state selezionate, e vengono riportate di seguito, gli elementi e i suggerimenti ai Paesi OCSE più rilevanti:

L'industria farmaceutica svolge un ruolo importante in diverse economie dell'OCSE, impiegando direttamente più di 1,2 milioni di persone, di cui quasi mezzo milione negli Stati Uniti. Tra i settori a più alta intensità di R&S, l'industria investe fino a circa il 40% del suo valore aggiunto lordo (GVA) in R&S in Giappone e negli Stati Uniti. La R&S dell'industria farmaceutica rappresenta il 30% di tutta la R&S privata in Svizzera e Belgio, e il 24-25% in Slovenia e Danimarca. A livello globale, più di tre quarti di tutte le sperimentazioni cliniche di farmaci e altri interventi sanitari si svolgono nei Paesi OCSE.

La R&S farmaceutica è rischiosa, costosa e richiede tempo e, sebbene il contributo del settore pubblico sia significativo, gran parte dei rischi e dei costi sono sostenuti da imprese e investitori privati. Lo sviluppo di un nuovo farmaco richiede in media 10-15 anni. La probabilità di ottenere l'approvazione all'immissione in commercio per un farmaco che entra in fase I di sperimentazione clinica varia dal 7% al 45%, a seconda del tipo di farmaco e del processo di approvazione. La produttività della R&S farmaceutica, misurata come importo speso per ogni farmaco approvato, è diminuita, come in altri settori ad alta intensità di ricerca, in parte perché "le idee sono più difficili da trovare". Solo una minoranza dei farmaci approvati, inoltre, ottiene un successo dal punto di vista commerciale.

La spesa farmaceutica può rappresentare un buon rapporto qualità-prezzo nell'ottica della gestione dei sistemi sanitari. Infatti, oltre al valore terapeutico dei nuovi prodotti, molti farmaci relativamente poco costosi ritardano o prevengono le complicazioni delle malattie e riducono il ricorso a servizi sanitari costosi.

Tuttavia, l'accesso sostenibile ai farmaci innovativi è fonte di crescente preoccupazione: i prezzi elevati di molti nuovi farmaci stanno conquistando le prime pagine dei media, come accadde circa 30 anni fa in occasione dell'introduzione di nuovi trattamenti per l'HIV.

COSA SI POTREBBE FARE PER FAR FUNZIONARE MEGLIO IL SISTEMA PER TUTTI?

1. Aumentare il valore della spesa per i farmaci. L'obiettivo generale è quello di garantire che si ottenga il massimo valore dalla spesa effettuata. Ciò potrebbe comportare la riduzione (o il contenimento) della spesa per i prodotti a basso valore e/o l'aumento di quella per i prodotti ad alto valore; potrebbe significare, inoltre, cercare di ridurre i prezzi (per garantire un livello desiderato di efficacia dei costi) o variare i metodi di pagamento; oppure, ancora, potrebbe comportare la variazione delle modalità di impiego di alcuni prodotti all'interno del sistema sanitario. Se da un lato i payers possono voler premiare esplicitamente l'innovazione per incoraggiare ulteriori ed efficaci investimenti privati in ricerca e sviluppo (R&S), dall'altro possono voler inviare chiari segnali per orientare gli investimenti verso i tipi di innovazione che riflettono le loro priorità.

2. Garantire l'accesso nei Paesi a diverso livello di sviluppo. Il modo più efficace per garantire ai pazienti dei Paesi a diverso livello di sviluppo l'accesso ai trattamenti innovativi è quello di applicare prezzi differenziati (o gradualisti).

Fonte:
Pharmaceutical
Innovation and
Access to Medicines.
OECD Health Policy
Studies, (Paris; OECD
Publishing, 2018)
November 2018

3. Armonizzare i requisiti normativi e incoraggiare il riconoscimento reciproco.

Questa misura ha il potenziale per ridurre il numero e i costi delle sperimentazioni cliniche.

4. Accelerare l'accesso al mercato per i farmaci con benefici potenziali significativi.

L'FDA statunitense e EMA hanno già implementato diversi percorsi di approvazione per accelerare l'accesso al mercato di trattamenti per esigenze mediche non soddisfatte.

5. Facilitare la cooperazione nella valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA).

Molti Paesi utilizzano l'HTA prendere decisioni relative alla copertura e ai prezzi dei farmaci. L'HTA è un'impresa complessa, che richiede risorse e competenze adeguate. I Paesi OCSE hanno capacità molto diverse in materia di HTA e la duplicazione degli sforzi è molto diffusa. Esiste quindi una logica per promuovere la cooperazione internazionale nelle attività di HTA, anche se probabilmente ciò può essere fattibile solo a livello regionale e tra Paesi con standard e modelli di cura simili. Inoltre, richiede un accordo tra le agenzie di HTA sui metodi e gli approcci da utilizzare. La collaborazione e la cooperazione nell'HTA potenzialmente ridurre i costi amministrativi per le agenzie regolatorie e i costi di conformità per i produttori, accelerando così l'accesso alle cure. Tuttavia, gli aspetti economici dell'HTA dovranno sempre essere valutati a livello nazionale, sulla base dei dati locali relativi all'onere della malattia, all'utilizzo delle risorse, ai modelli e ai costi dell'assistenza.

6. Incoraggiare la cooperazione nella negoziazione dei prezzi, nei contratti o negli appalti.

Questo potrebbe aumentare il potere contrattuale degli acquirenti, migliorare la concorrenza tra i venditori e imporre una maggiore disciplina nei processi di negoziazione e determinazione dei prezzi, migliorando le informazioni a disposizione degli acquirenti. L'idea è quella di ridurre i costi di transazione nella determinazione dei prezzi e/o nella valutazione dei benefici, a vantaggio dei Paesi partecipanti (aumentando il loro potere negoziale) e dei produttori (riducendo i costi di transazione). Tuttavia, potrebbe essere necessario che i Paesi abbiano un livello di reddito e/o una disponibilità a pagare simili, per tutelare il principio della graduazione dei prezzi, oppure saranno necessari ulteriori accordi sulle modalità di variazione dei prezzi tra i Paesi.

7. Valutare le prestazioni dei farmaci nella pratica clinica di routine e adeguare le condizioni di copertura e i prezzi.

La capacità del sistema sanitario di valutare le prestazioni delle nuove tecnologie nella pratica ordinaria sta aumentando. I dati di routine potrebbero essere sfruttati per valutare l'efficacia dei farmaci al di fuori del contesto degli studi clinici e per valutare le prestazioni comparative. Queste valutazioni potrebbero essere la base non solo per la definizione delle linee guida per la pratica clinica, ma anche della copertura e dei prezzi. Ciò aumenterebbe l'efficienza e il valore della spesa farmaceutica. Il vincolo principale è lo sviluppo dei metodi; gli studi osservazionali, infatti, non sempre forniscono le informazioni necessarie per valutare l'impatto di un singolo prodotto.

8. Promuovere la concorrenza nei mercati on-patent.

Le assicurazioni sanitarie o i gestori dei servizi farmaceutici in concorrenza tra loro ricorrono tipicamente alla gestione dei prontoai per promuovere la concorrenza nei mercati *on-patent*. Le concessioni sui prezzi da parte delle aziende farmaceutiche sono negoziate in cambio di uno "status preferenziale" nei loro prontoai; ciò è associato a una minore contribuzione da parte dei pazienti e quindi incoraggia l'uso di farmaci non patent.

9. Esplorare i pagamenti integrati per gli episodi di cura, ad esempio in oncologia.

Tali pagamenti offrono un pagamento unico, basato sui costi previsti di un pacchetto di servizi utilizzati per un episodio di cura clinicamente definito. Si prevede che incentivino i fornitori a utilizzare il trattamento più conveniente per una determinata patologia e a negoziare i prezzi di acquisto con le aziende. I pagamenti per episodio di cura sono in fase di sperimentazione in oncologia negli Stati Uniti. Sebbene finora abbiano mostrato risultati incoraggianti in termini di efficienza e qualità delle cure oncologiche in generale, non comportano necessariamente un risparmio sui costi dei farmaci.

10. Promuovere la concorrenza nei mercati non coperti da brevetto.

Mercati competitivi non coperti da brevetto possono consentire risparmi senza perdita di benefici per i pazienti, avvicinando i prezzi ai costi marginali di produzione e aumentando la penetrazione di generici e biosimilari nel mercato attraverso incentivi per prescrittori, farmacisti e pazienti. Diverse politiche possono promuovere l'adozione di generici e biosimilari, ad esempio incoraggiando l'ingresso precoce di nuovi fornitori al momento della perdita dell'esclusività (LoE) dei farmaci originatori, snellendo l'approvazione alla commercializzazione, incoraggiando la prescrizione da parte del medico di nomi non proprietari internazionali (INN), rafforzando il ruolo dei farmacisti e incentivando ed educando i pazienti. Inoltre, la concorrenza sui prezzi può essere favorita da adeguati meccanismi di approvvigionamento, a condizione che in ogni segmento di mercato operino più produttori. I meccanismi per influenzare i prezzi dei generici potrebbero utilizzare processi competitivi, come le gare d'appalto, che mirano a bilanciare i risparmi a breve e a lungo termine, a sostenere la concorrenza e a impedire ai produttori di acquisire una posizione dominante sul mercato, che potrebbe portare a prezzi più alti o a carenze nel lungo periodo. Gli accordi di fornitura unica dovrebbero essere evitati, in quanto possono portare all'uscita dal mercato dei fornitori, mettendo a rischio la sicurezza delle forniture e creando monopoli che potrebbero aumentare i prezzi nel lungo periodo. Infine, i Paesi potrebbero anche implementare un sistema di monitoraggio delle dinamiche di mercato e consentire agli acquirenti di segnalare forti aumenti di prezzo, quando essi si verificano.

11. Definire criteri espliciti per la copertura e la determinazione dei prezzi.

La disponibilità a pagare per un determinato farmaco può legittimamente variare da un Paese all'altro e da un'area terapeutica all'altra (ad esempio, una maggiore disponibilità a pagare per le malattie gravi o rare). I criteri considerati potrebbero includere non solo il rapporto costo-efficacia (per riflettere il valore), ma anche l'impatto sul bilancio e aspetti di equità.

Nel determinare la "disponibilità a pagare in base al valore", i Paesi potrebbero anche dover considerare come i benefici di un nuovo farmaco si confrontino con i benefici ottenuti dallo stesso ammontare di spesa aggiuntiva per altri interventi o servizi sanitari - in particolare quando tali servizi sanitari sono finanziati dalla stessa fonte di reddito. La determinazione dei prezzi basata sul valore è interessante in quanto consente all'industria di essere ricompensata per lo sviluppo farmaci più efficaci e garantisce che lo sviluppo di farmaci a basso valore non sia sovracompensato. Un processo basato su regole per prendere decisioni sulla copertura e sui prezzi potrebbe anche prevedere meccanismi di risoluzione quando le negoziazioni non raggiungono un accordo.

12. Regole speciali quando l'impatto sul bilancio è elevato. Il principio generale della determinazione dei prezzi farmaceutici dovrebbe essere quello di premiare

il buon valore. Tuttavia, a volte - come nel caso del sofosbuvir (Sovaldi®), un farmaco utilizzato per il trattamento dell'epatite C - la combinazione di un valore terapeutico estremamente elevato e di un carico di malattia significativo ha portato a un impatto di bilancio potenzialmente esplosivo per i payers, con effetti negativi sull'accesso. L'insieme dei criteri di cui al punto precedente potrebbe includere regole particolari, definite in anticipo, su come comportarsi in situazioni di questo tipo (anche se generalmente esse sono rare). Ad esempio, i payers potrebbero proporre un budget massimo e negoziare con l'azienda per fornire, entro tale tetto di spesa, tutti coloro che necessitano di un trattamento (come è avvenuto in Australia con i trattamenti per l'epatite C, ad esempio). Potrebbero anche proporre che i pagamenti siano scaglionati su più anni, per tenere conto dei vincoli del ciclo di bilancio. Tali politiche non pregiudicano la necessità di ricompensare adeguatamente l'innovazione, poiché in questi casi i rendimenti totali possono essere ancora molto elevati. Tuttavia, determinando in anticipo l'entità e lo scaglionamento di grandi spese, si fornisce maggiore certezza sia ai produttori sia ai payers. I governi e gli altri enti payers potrebbero, ad esempio, iniziare a considerare come gestire l'avvento di uno o più trattamenti efficaci per una patologia altamente diffusa come la Malattia di Alzheimer.

13. Ottimizzare l'uso degli accordi di ingresso gestito. Gli accordi di ingresso gestito basati sui risultati sono utilizzati in molti Paesi, ma la loro attuazione non è sempre stata ideale, con difficoltà nella misurazione dei risultati e alti costi amministrativi. Tali accordi potrebbero essere utilizzati meglio, limitandosi ai prodotti la cui efficacia o il cui rapporto costo-efficacia sono altamente incerti al momento del lancio e dove le prove aggiuntive possono far luce sul loro valore. Gli esiti potrebbero essere meglio definiti e misurati, e i risultati condivisi con la comunità scientifica, i prescrittori e i pazienti. Idealmente, gli accordi dovrebbero essere concepiti in modo da incentivare le aziende a dimostrare le prestazioni dei loro prodotti. Ciò potrebbe comportare, ad esempio, la definizione di prezzi di default inizialmente bassi o di pagamenti parziali, con aumenti di prezzo o pagamenti aggiuntivi se e quando le prove dimostrano che sono stati raggiunti obiettivi di performance predefiniti. Tali accordi hanno il potenziale per aumentare la base di conoscenze sui prodotti medici e per garantire che i payers paghino per il valore. Tuttavia, non dovrebbero sostituire gli studi di controllo randomizzati come fonte primaria di prove da cui valutare l'efficacia, l'efficienza e il rapporto costo-efficace.

14. Sviluppare incentivi mirati allo sviluppo di prodotti che rispondono a esigenze mediche insoddisfatte e subordinare l'accesso ai finanziamenti pubblici della R&S. Il settore pubblico contribuisce già al finanziamento della R&S attraverso vari meccanismi (crediti d'imposta per la R&S, finanziamento diretto della ricerca di base o delle sperimentazioni cliniche, partenariati pubblico-privato e partenariati per lo sviluppo dei prodotti). In aggiunta, però, potrebbe dare priorità agli investimenti nella ricerca che non sono attraenti per il settore privato. Nei casi in cui il settore pubblico contribuisca in modo sostanziale allo sviluppo di prodotti specifici, l'accesso a prezzi accessibili potrebbe essere garantito attraverso licenze volontarie o l'acquisto di brevetti.

15. Esplorare incentivi alternativi per incoraggiare le attività di R&S che rispondono a esigenze mediche non soddisfatte. Ciò è particolarmente necessario per affrontare la resistenza antimicrobica e le malattie rare. L'attuale sistema di premi basati sul volume delle vendite non può funzionare per i nuovi antimicrobici, e i Paesi devono esplorare altri meccanismi come premi e impegni anticipati per il mercato.

16. Rivedere le politiche sui farmaci orfani per indirizzare meglio le aree di bisogno medico insoddisfatto. Il numero di farmaci e indicazioni disponibili per il trattamento delle malattie rare è aumentato nel tempo. Se da un lato questo è positivo per i pazienti affetti da malattie rare, dall'altro la designazione di farmaco orfano (con i vantaggi che ne derivano) viene talvolta concessa a prodotti con molteplici altre indicazioni che generano ricavi da "blockbuster". Lo sviluppo della medicina di precisione implica che le indicazioni saranno rivolte a popolazioni di pazienti sempre più piccole, rendendole potenzialmente idonee a ricevere i vantaggi derivanti dalle politiche sui farmaci orfani. Questi vantaggi spesso hanno un costo per i contribuenti, grazie a tasse di valutazione ridotte o assenti, crediti d'imposta ed estensioni dell'esclusiva di mercato in alcuni Paesi. Le tendenze attuali suggeriscono che questi costi aumenteranno, senza necessariamente stimolare lo sviluppo dei tipi di farmaci per i quali questi vantaggi erano originariamente previsti. Può essere utile, in questo contesto, valutare se le attuali politiche sui farmaci orfani stiano fornendo i giusti incentivi e risultati e valutare opzioni alternative.

17. Aumentare la trasparenza dei prezzi nei mercati farmaceutici. I livelli di opacità dei prezzi nei mercati farmaceutici sono elevati e in aumento, sia all'interno dei Paesi sia tra di essi, in parte a causa della proliferazione di accordi riservati tra l'industria e i payers pubblici e privati. Lo scollamento tra prezzi di listino e prezzi di transazione presenta una serie di svantaggi: i prezzi di listino elevati fungono da ancoraggio in tutte le negoziazioni sui prezzi; offuscano il benchmarking internazionale, utilizzato da molti Paesi; le analisi delle tendenze dei prezzi diventano poco informative e i produttori possono essere criticati per i prezzi di listino elevati che non si applicano nella realtà. La piena trasparenza potrebbe essere difficile da conciliare con i prezzi differenziati, perché la pressione dell'opinione pubblica per ridurre i prezzi in modo che corrispondano a quelli ottenuti altrove, potrebbe essere intensa nei Paesi con un'elevata capacità e disponibilità a pagare. Per bilanciare queste preoccupazioni, un primo passo potrebbe essere che gli acquirenti indicassero pubblicamente l'esistenza di accordi di prezzo su prodotti specifici. Un'altra opzione è rappresentata dagli sconti ex-post e trasparenti per i payers pubblici, che sarebbero compatibili sia con i prezzi basati sul valore sia con quelli differenziati.

18. Migliorare le attività di horizon scanning e incoraggiare la cooperazione a livello regionale. Diversi Paesi si sono recentemente impegnati in attività di horizon scanning per prepararsi meglio al lancio sul mercato e all'adozione di nuove tecnologie, talvolta coinvolgendo la cooperazione regionale. La cooperazione internazionale nell'horizon scanning potrebbe contribuire a migliorare i metodi e la condivisione delle informazioni sulla pipeline di ricerca e sviluppo e sui prossimi trattamenti, nonché le informazioni sulle date di scadenza dei brevetti e sulla perdita dell'esclusività di mercato. Le aziende trarrebbero inoltre vantaggio da una migliore preparazione dei Paesi alla diffusione di nuovi trattamenti.

19. Sostenere un sistema basato su regole. L'applicazione da parte dei payers pubblici di criteri trasparenti nel determinare la disponibilità a pagare per i benefici sanitari aggiunti consentirebbe agli sviluppatori di conoscere in anticipo il livello di ricompensa che possono aspettarsi.

20. Promuovere la concorrenza sia nei mercati on-patent (tra i trattamenti disponibili per la stessa indicazione) **sia in quelli off-patent** (attraverso l'uso di prodotti generici e biosimilari) migliora l'efficienza della spesa farmaceutica. Sui

mercati la concorrenza brevettuale non è assicurata nemmeno in presenza di più terapie per la stessa indicazione, ma può essere favorita con adeguate politiche di approvvigionamento e di pagamento

21. Promuovere una migliore comunicazione e dialogo per aumentare la fiducia tra le parti interessate e migliorare l'allineamento della R&S dell'industria con le priorità della società. I dibattiti e le decisioni politiche devono essere basati informazioni autorevoli sulle attività dell'industria, sui costi della R&S e sui prodotti futuri.

22. Cooperazione nella valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) offre il potenziale per ridurre la duplicazione degli sforzi e i relativi costi sia per le aziende che per le agenzie di HTA (cfr. opzione 3). Alcune agenzie nazionali di HTA sono già coinvolte in iniziative di cooperazione regionale e internazionale. Queste variano da reti libere che condividono informazioni sui metodi o sulle valutazioni completate, fino alla piena integrazione delle attività. Una maggiore integrazione dell'HTA (o una valutazione congiunta) può essere prevista per le valutazioni cliniche, ma è molto più problematica per le valutazioni economiche. Una maggiore cooperazione richiede, tuttavia, che i Paesi partecipanti condividano standard di cura simili (per garantire la scelta appropriata del comparatore). Ciò significa anche che le agenzie nazionali devono concordare i metodi e i parametri per l'HTA, che potrebbero essere tra gli ostacoli più impegnativi alla cooperazione in materia di HTA.

COSA POTREBBERO FARE, INOLTRE, I PAESI OCSE

A. Una maggiore cooperazione internazionale nella negoziazione dei prezzi, nella contrattazione o negli appalti potrebbe aumentare il potere contrattuale degli acquirenti e la concorrenza tra i venditori, e imporre una maggiore disciplina nei processi di negoziazione e determinazione dei prezzi, migliorando le informazioni a disposizione degli acquirenti. La cooperazione potrebbe anche ridurre i costi di transazione per l'industria e i payers. La cooperazione internazionale potrebbe assumere la forma di negoziazione congiunta dei prezzi, ovvero uno scambio di informazioni o la stesura congiunta di specifiche tecniche, senza gare d'appalto congiunte o appalti congiunti internazionali completamente integrati. Tutte queste opzioni hanno pregi e difetti. La loro adeguatezza dipende dalle caratteristiche del mercato (ad esempio, il livello di competitività in un'area terapeutica), dalla volontà politica di cedere sovranità e indipendenza per beneficiare della cooperazione, e dal livello di armonizzazione che può essere raggiunto tra le normative e i processi nazionali per valutare i farmaci e prendere decisioni sui prezzi o sugli acquisti.

B. Utilizzare i dati di routine raccolti per valutare le prestazioni dei farmaci e adeguare le condizioni di copertura e i prezzi dopo l'ingresso sul mercato, per riflettere meglio l'efficacia e il rapporto costo-efficacia dei medicinali nella pratica clinica di routine. Con l'attuale capacità dei sistemi sanitari di analizzare i dati di routine, è improbabile che questo sia pratico per tutti i prodotti e potrebbe essere inutile per molti prodotti per i quali il rapporto costo-efficacia è stato ben stabilito. Tuttavia, potrebbe essere applicata selettivamente a quei trattamenti le cui prestazioni sono incerte e per i quali l'impatto sul bilancio è elevato (cfr. opzione 5). I dati raccolti di routine potrebbero essere utilizzati anche per misurare le prestazioni in alcuni MEA, riducendo così i costi amministrativi. Si tratta di un'area in cui i progressi in altre parti del sistema sanitario - ad esempio l'uso delle TIC (Tecnologie delle Informazioni e delle Comunicazioni) e l'accesso ai dati per la governance del sistema sanitario - sono necessari per migliorare l'efficacia del sistema farmaceutico.

C. Collaborare su gare d'appalto competitive per indicazione; tali gare potrebbero essere utilizzate a livello nazionale e seguire un processo formale e trasparente per assegnare le quote di mercato desiderate agli offerenti più bassi, ottenendo un compromesso ottimale tra il miglioramento dell'efficienza della spesa e il mantenimento di un mercato competitivo con più di un produttore in ogni segmento di mercato.

D. Proporre pagamenti bundle per episodi di cura, per promuovere la concorrenza e aumentare il valore delle cure mediche. Con standard di qualità appropriati, potrebbero essere utilizzati per incentivare i fornitori a utilizzare il trattamento più efficace dal punto di vista dei costi per una determinata patologia e per negoziare i prezzi di acquisto con le aziende. Tali pagamenti sono in fase di sperimentazione in oncologia e i dati preliminari suggeriscono che offrono un'opzione per aumentare l'efficienza e la qualità delle cure oncologiche, oltre a ridurre i costi. Con i meccanismi di pagamento bundled, il monitoraggio della qualità e degli esiti è importante sia per garantire che i pazienti non ricevano cure inferiori agli standard, sia per collegare i pagamenti al valore.

E. Prendere in considerazione una serie di opzioni politiche per promuovere la concorrenza nei mercati non coperti da brevetto. I governi e le istituzioni pubbliche potrebbero adoperarsi per far approvare più rapidamente i generici e i biosimilari, mobilitare una serie di incentivi per incoraggiarne l'adozione e migliorarne i meccanismi di approvvigionamento. Queste opzioni politiche sono in grado di ridurre al minimo i rischi di aumenti sporadici e bruschi dei prezzi. Inoltre, i Paesi membri dell'OCSE potrebbero implementare un sistema che consenta agli acquirenti di segnalare forti aumenti di prezzo, in modo che questi possano essere oggetto di indagine da parte delle autorità competenti in materia di concorrenza o antitrust.

4.1.4. Il parere della Commissione Europea

Di seguito vengono riportate, in modo integrale, benché selezionato, le raccomandazioni dell'Unione Europea relativamente all'accesso ai medicinali.

A. GARANTIRE L'ACCESSO DEI PAZIENTI AI MEDICINALI

Le terapie innovative e promettenti non sempre arrivano al paziente; di conseguenza i pazienti nell'UE godono ancora di diversi livelli di accesso ai medicinali. Le aziende non sono obbligate a commercializzare un medicinale in tutti i paesi dell'UE; possono decidere di non commercializzare o di ritirare i propri prodotti da uno o più Paesi. Ciò può essere dovuto a vari fattori, quali le politiche nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, l'entità della popolazione, l'organizzazione dei sistemi sanitari e le procedure amministrative nazionali; di conseguenza risultano svantaggiati soprattutto i mercati più piccoli e meno ricchi. L'esperienza nel settore dei medicinali per uso pediatrico e per le malattie rare illustra chiaramente questo problema: la disponibilità di tali medicinali è aumentata in seguito all'adozione dei regolamenti specifici, ma l'accesso varia notevolmente da uno Stato membro all'altro.

Fonte:
Parlamento Europeo
e Commissione
Europea [https://
www.europarl.europa.
eu/RegData/etudes/
STUD/2021/662910/
IPOL_
STU\(2021\)662910_
EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/662910/IPOL_STU(2021)662910_EN.pdf)

Alla luce di quanto sopra e di un'esperienza più ampia, la Commissione riesaminerà il sistema degli **incentivi**. Potrebbe essere prevista una maggiore "condizionalità" degli incentivi a vantaggio di un più ampio accesso per i pazienti, come pure nuove modalità per rafforzare la concorrenza. La Commissione avvierà inoltre un progetto pilota per comprendere meglio le cause profonde dei rinvii delle immissioni sul mercato, anche relativamente ai tumori, che servirà fornire informazione per la valutazione della legislazione farmaceutica.

I medicinali generici e biosimilari offrono a moltissimi pazienti trattamenti accessibili, anche dal punto di vista economico. Consentono inoltre ai sistemi sanitari di ottenere potenziali risparmi in termini di costi grazie al loro effetto positivo sulla concorrenza in termini di prezzi. La Commissione prenderà in considerazione politiche mirate a sostegno di una maggiore concorrenza dei medicinali generici e biosimilari, basate sul buon funzionamento del mercato unico, su adeguati meccanismi di protezione del mercato, sull'eliminazione degli ostacoli che ritardano l'ingresso tempestivo nel mercato di questi prodotti e su un maggiore utilizzo da parte dei sistemi sanitari.

Le nuove tecnologie sanitarie dovrebbero dimostrare il loro valore aggiunto clinico e la relativa efficacia in termini di costi rispetto a quanto già disponibile. La valutazione delle tecnologie sanitarie è uno strumento a sostegno di questa analisi e fornisce informazioni importanti per le decisioni nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso. Attualmente questa valutazione è estremamente frammentata in tutta l'UE. Il regolamento proposto relativo alla valutazione europea delle tecnologie sanitarie (regolamento HTA, che entrerà in vigore nel 2025) consentirà la cooperazione sulle norme relative alle evidenze cliniche e sul disegno delle sperimentazioni cliniche. Può quindi sostenere gli Stati membri nel prendere decisioni in merito all'accesso dei pazienti ai nuovi farmaci sulla base di un processo tempestivo e basato sull'evidenza.

Iniziative faro sull'accesso ai medicinali

- » Proporre una revisione del sistema di incentivi e obblighi della legislazione farmaceutica tenendo conto del rapporto con i diritti di proprietà intellettuale, al fine di sostenere l'innovazione, l'accesso e l'accessibilità economica dei medicinali in tutta l'UE - 2022.
- » Procedere a un riesame della legislazione farmaceutica per tenere conto delle considerazioni relative alla concorrenza di mercato e migliorare in tal modo l'accesso ai medicinali generici e biosimilari, comprese l'intercambiabilità e l'esenzione di tipo "Bolar" - 2022.

Altre azioni

- » Avviare un progetto pilota insieme all'EMA e agli Stati membri, con il coinvolgimento dei futuri titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per comprendere le cause profonde dei rinvii delle immissioni sul mercato - 2021.
- » Incoraggiare la cooperazione tra gli acquirenti del settore sanitario al fine di attuare approcci innovativi in materia di appalti per l'acquisto di medicinali o dispositivi medici nel quadro dell'iniziativa "grandi acquirenti" - 2021.

B. GARANTIRE L'ACCESSIBILITÀ ECONOMICA DEI MEDICINALI PER I PAZIENTI E LA SOSTENIBILITÀ FINANZIARIA E DI BILANCIO DEI SISTEMI SANITARI

L'accessibilità economica dei medicinali ha implicazioni sia per le finanze pubbliche sia per i bilanci familiari e rappresenta sempre più una sfida per la maggior parte degli Stati membri. Il modello commerciale è passato dalla vendita di prodotti dominanti sul mercato alla commercializzazione di prodotti di nicchia. Oltre ad avere prezzi ancora più elevati, i nuovi prodotti sono spesso accompagnati da una crescente incertezza riguardo alla loro efficacia reale e ai relativi costi complessivi. Ciò compromette la sostenibilità di bilancio dei sistemi sanitari e riduce le possibilità per i pazienti di accedere a tali medicinali.

Si registra una mancanza di trasparenza (in particolare in merito ai costi di R&S) e di consenso sui principi di calcolo dei costi. Per informare correttamente le discussioni politiche sulla fissazione dei prezzi dei medicinali di nicchia e sul "giusto

rendimento" riguardo ai contributi alla ricerca, sono fondamentali una migliore comprensione e maggiore chiarezza. I modelli commerciali in evoluzione (ad esempio acquisizioni ad alto valore di prodotti promettenti in fase di sviluppo) e le nuove modalità di pagamento, come gli accordi di condivisione del rischio e i regimi di pagamento dilazionato, possono avere implicazioni a lungo termine e incidere quindi sull'accessibilità economica dei nuovi medicinali. La Commissione promuoverà la trasparenza delle informazioni sui prezzi per aiutare gli Stati membri a prendere decisioni migliori in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, tenendo conto anche dei possibili effetti a catena sull'innovazione.

La spesa farmaceutica in ambito ospedaliero, che sta registrando una rapida crescita, è dichiarata in modo incompleto a livello dell'UE. Le dotazioni per la spesa farmaceutica rappresentano il 20-30 % delle spese ospedaliere e crescono più rapidamente della spesa al dettaglio. Una tale evoluzione è prevedibile se si considerano gli aumenti di bilancio per i medicinali specialistici somministrati negli ospedali. La Commissione valuterà l'efficacia degli attuali meccanismi di protezione finanziaria, adoperandosi per ottimizzarli al fine di salvaguardare l'accessibilità economica dei medicinali per i singoli pazienti e per i sistemi sanitari. Una migliore conoscenza dell'efficienza e dell'accessibilità dell'assistenza medica negli Stati membri contribuirà alle conoscenze specifiche per Paese sui sistemi sanitari (ad esempio nel quadro del semestre europeo e del ciclo sullo "stato della salute nell'UE") e alle possibili riforme negli Stati membri. Per ottenere sistemi sanitari efficienti e sostenibili è fondamentale anche ridurre al minimo gli sprechi e ottimizzare il valore della spesa per i medicinali. Questo obiettivo può essere sostenuto da un insieme di leve politiche, fra cui: garantire un buon rapporto costi-benefici mediante la valutazione delle tecnologie sanitarie; sfruttare i potenziali risparmi ottenuti con i medicinali generici e biosimilari; favorire una prescrizione responsabile; migliorare l'aderenza terapeutica.

Le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso dei medicinali sono di competenza degli Stati membri. La Commissione intensificherà la cooperazione con e tra gli Stati membri per quanto riguarda l'accessibilità economica e l'efficacia in termini di costi dei medicinali e avvierà un gruppo per guidare la cooperazione tra le autorità nazionali responsabili della fissazione dei prezzi e dei rimborsi e i soggetti payers dell'assistenza sanitaria. Sosterrà inoltre la formazione reciproca attraverso lo scambio di informazioni e migliori prassi, anche per quanto riguarda gli appalti pubblici e la copertura dei costi farmaceutici da parte dei sistemi di previdenza sociale, i criteri di aumento dei prezzi e la prescrizione razionale.

Determinati fattori, come i prodotti di nicchia recentemente immessi sul mercato destinati a un numero limitato di pazienti o l'assenza di norme di sostituzione automatica per i medicinali biologici, possono creare ostacoli al mercato. Ciò significa che i medicinali generici, biosimilari e i medicinali "più vecchi" concorrenti possono avere difficoltà a entrare o a rimanere sul mercato. Tale mancanza di concorrenza ostacola quindi i risparmi sui prezzi una volta che i prodotti innovativi perdono la loro esclusività di mercato. La Commissione terrà conto di questo aspetto nel riesame della legislazione farmaceutica, per capire come promuovere al meglio una concorrenza sana che porti a un ribasso dei prezzi dei medicinali. Continuerà inoltre a lavorare, anche attraverso lo scambio di migliori prassi, sulla diffusione dei biosimilari al fine di stimolare la concorrenza.

C. SOSTENERE UN'INDUSTRIA FARMACEUTICA EUROPEA COMPETITIVA E INNOVATIVA

Un'industria farmaceutica dell'UE competitiva ed efficiente sotto il profilo delle risorse riveste un interesse strategico per la sanità pubblica, la crescita economica, l'occupazione, gli scambi e la scienza. L'UE mira a sostenere questo settore affinché sia competitivo e resiliente di modo che, a sua volta, possa rispondere meglio alle esigenze dei pazienti. Il settore è in rapido mutamento. Imprese affermate ricorrono sempre di più all'esternalizzazione di alcune funzioni e concentrano gli investimenti su un numero limitato di aree terapeutiche, disinvestendo in altre. Nuovi attori, soprattutto aziende tecnologiche, sono entrati nel mercato. L'incontro di questi segmenti industriali distinti trasformerà i modelli commerciali e i mercati attuali.

La nuova strategia industriale per l'Europa prevede azioni chiave a sostegno dell'industria nell'UE. A partire da tale quadro, la strategia farmaceutica creerà un contesto normativo stabile e flessibile capace di offrire certezza giuridica per gli investimenti e di accogliere le tendenze tecnologiche. Ciò significa anche prevedere incentivi equilibrati ed equi per ricompensare e proteggere l'innovazione, come pure creare le giuste condizioni affinché le aziende di tutte le dimensioni possano essere competitive nell'UE.

I diritti di proprietà intellettuale (si veda oltre) offrono protezione per i prodotti e i processi innovativi ma la loro applicazione, soprattutto per quanto riguarda i brevetti e i certificati protettivi complementari, varia da uno Stato membro all'altro.

Ciò produce duplicazioni e inefficienze, ostacolando la competitività del settore. Il piano d'azione della Commissione sulla proprietà intellettuale comprende misure volte a semplificare e razionalizzare il sistema di proprietà intellettuale farmaceutica dell'UE, in particolare per quanto riguarda i certificati protettivi complementari.

Per sfruttare appieno l'enorme potenziale delle nuove tecnologie e della digitalizzazione è fondamentale un accesso sicuro ed efficiente ai dati sanitari. Al fine di sostenere l'innovazione, il settore e le autorità di regolamentazione devono poter accedere ai dati attraverso una solida infrastruttura di dati a livello UE. Un sistema interconnesso che consenta l'accesso a dati sanitari comparabili e interoperabili provenienti da tutta l'UE darebbe origine a un vero e proprio effetto moltiplicatore in termini di ricerca, regolamentazione e produzione di evidenze. La Commissione proporrà quindi uno spazio europeo di dati sanitari e istituirà un'infrastruttura interoperabile di accesso ai dati che miglioreranno lo scambio, l'accesso federato e l'analisi transfrontaliera dei dati sanitari nell'UE.

Per sostenere l'innovazione, l'eterogeneità delle fonti di finanziamento è uno strumento essenziale. Un elemento chiave del sostegno alla strategia sarà il nuovo e ambizioso programma a sé stante per la salute, denominato EU4Health. Inoltre Horizon Europe, la politica di coesione, il Fondo europeo per la difesa, i partenariati pubblico-privato e pubblico-pubblico in materia di investimenti come la "Innovative Health Initiative" e i programmi nazionali sono importanti facilitatori per la R&S, anche per le piccole e medie imprese (PMI) e il mondo accademico. Iniziative della Commissione quali la strategia per le PMI per un'Europa sostenibile e digitale, Startup Europe, il Consiglio europeo per l'innovazione e l'Istituto europeo di innovazione e tecnologia contribuiranno a creare il contesto adatto affinché le PMI e le startup attive nel settore sanitario possano crescere e attirare capitali di rischio. Analogamente, esistono opportunità di investimento in partenariati internazionali nel settore della sanità attraverso strumenti di cooperazione internazionale come il piano per gli investimenti esterni dell'UE.

Iniziative faro in materia di competitività

- » Ottimizzare il sistema dei certificati protettivi complementari per renderlo più trasparente ed efficiente, come previsto nel piano d'azione sulla proprietà intellettuale - 2022.
- » Proposta legislativa relativa a uno spazio europeo dei dati sanitari, che consenta di migliorare l'assistenza sanitaria, la ricerca sanitaria, l'innovazione e le decisioni basate su evidenze - 2021.
- » Istituire entro il 2025 un'infrastruttura interoperabile di accesso ai dati per lo spazio europeo dei dati sanitari, al fine di agevolarne l'analisi transfrontaliera sicura ; fase di test nel 2021 attraverso un progetto pilota con la partecipazione dell'EMA e delle autorità nazionali - 2021-2025.
- » Sostenere a livello finanziario e tecnico i partenariati pubblico-privato e pubblico-pubblico, ad esempio attraverso la "Innovative Health Initiative", con particolare attenzione alle PMI, al mondo accademico e alle organizzazioni senza scopo di lucro, e tramite i partenariati per la trasformazione dei sistemi sanitari - 2021.

Altre azioni

- » Dare priorità agli investimenti nelle competenze per sostenere la disponibilità e l'adattabilità di una forza lavoro qualificata attraverso NextGenerationEU, nell'ambito del nuovo programma per la ripresa e la resilienza e attraverso gli impegni assunti nel quadro del patto per le competenze - 2022.

D. FAVORIRE L'INNOVAZIONE E LA TRASFORMAZIONE DIGITALE

I medicinali per terapie avanzate e alcuni medicinali per le malattie rare costituiscono una sfida, sia in termini scientifici che di sviluppo. Trattamenti "curativi" possono derivare dalle terapie geniche e cellulari in grande fase di sviluppo, sempre più numerose, che richiederanno un nuovo modello commerciale per affrontare, in termini di costi, il passaggio dai trattamenti cronici ai trattamenti una tantum. La fabbricazione di medicinali più personalizzati, portati "al letto del paziente" potrebbe rappresentare una tendenza futura.

I vaccini, l'individuazione precoce e il miglioramento del benessere possono incidere sulla gestione delle malattie e sull'uso dei trattamenti. La pandemia di COVID-19 ha dimostrato la necessità di approcci innovativi allo sviluppo, all'approvazione e alla sorveglianza successiva all'autorizzazione dei vaccini, così come al riposizionamento dei medicinali. Oltre alla consueta farmacovigilanza, saranno sviluppate piattaforme per sorvegliare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini dopo l'autorizzazione.

La trasformazione digitale interessa la scoperta, lo sviluppo, la fabbricazione, la produzione di evidenze, la valutazione, la fornitura e l'uso di medicinali. I medicinali, le tecnologie mediche e la sanità digitale diventano sempre più parte integrante delle opzioni terapeutiche globali, comprendendo sistemi basati sull'intelligenza artificiale ai fini di prevenzione, diagnosi, trattamenti migliori, monitoraggio terapeutico e dati per produrre medicinali personalizzati e per altre applicazioni sanitarie.

La medicina personalizzata è un pacchetto integrato di soluzioni sanitarie che comprende medicinali e dispositivi medici strutturati in modo da soddisfare le esigenze di un singolo paziente. In futuro si continuerà a prescrivere l'assunzione di compresse ai pazienti, ma tali compresse potranno essere abbinata a nuove tecnologie per determinare l'uso, la frequenza di assunzione e il dosaggio giusti in funzione della

situazione personale di ciascuna persona. In questo modo si potrà anche sostenere trattamenti in contesti multidisciplinari come l'assistenza a lungo termine. Le terapie digitali possono utilizzare piattaforme basate su app per aiutare i pazienti a gestire malattie croniche quali diabete, depressione e patologie cardiache, contribuendo al contempo a diminuire il trattamento farmacologico.

Iniziative come "1+ Million Genome" che esplorano le modalità per accedere ai dati genetici potenzialmente in grado di migliorare la prevenzione delle malattie, anche attraverso una migliore comprensione degli impatti di determinanti ambientali quali i cambiamenti climatici e l'inquinamento, facilitano trattamenti più personalizzati e forniscono una scala sufficiente per nuove ricerche clinicamente incisive, anche su diversi tipi di cancro.

Il calcolo ad alte prestazioni e l'intelligenza artificiale possono contribuire ad accelerare l'individuazione di potenziali principi attivi e ridurre gli elevati tassi di insuccesso comunemente associati all'industria farmaceutica. Il progetto della Commissione "Exscalate4COV" utilizza ad esempio il supercalcolo nell'ambito della pandemia di COVID-19. È però opportuno prestare la dovuta attenzione al fine di evitare distorsioni di genere, razza o di altra natura nei dati prodotti dall'intelligenza artificiale. I progressi tecnologici possono anche sostenere il principio cosiddetto delle "3 R" (sostituire, ridurre, perfezionare) per l'uso etico dei modelli animali nella sperimentazione dei medicinali.

5. Accesso ai medicinali nei Paesi a basso reddito

Questo capitolo affronterà il tema dell'accesso universale ai medicinali per i Paesi più poveri, partendo da una panoramica sulle regole attuali per quanto riguarda i diritti di proprietà intellettuale, gli accordi dell'Organizzazione Internazionale del Commercio, e proponendo poi possibili soluzioni che potrebbero vedere l'industria farmaceutica al centro (dalle licenze volontarie ai partenariati pubblico-privato).

5.1. Cosa sono i Diritti di Proprietà intellettuale (DPI)

I diritti di proprietà intellettuale sono i diritti concessi alle persone sulle "creazioni" della loro mente, e di solito conferiscono al creatore un diritto esclusivo sull'uso della sua creazione per un certo periodo di tempo. I diritti di proprietà intellettuale sono solitamente suddivisi in due aree principali:

1. Il diritto d'autore e i diritti connessi al diritto d'autore.

I diritti degli autori di opere letterarie e artistiche (come libri e altri scritti, composizioni musicali, dipinti, sculture, programmi informatici e film) sono protetti dal diritto d'autore, per un periodo minimo di 70 anni dopo la morte dell'autore. Sono protetti dal diritto d'autore e dai diritti connessi (talvolta definiti "limitrofi") anche i diritti degli artisti interpreti e degli esecutori (ad esempio attori, cantanti e musicisti), dei produttori di fonogrammi (registrazioni sonore) e degli organismi di radiodiffusione. Il principale scopo sociale della tutela del diritto d'autore e dei diritti connessi è quello di incoraggiare e ricompensare il lavoro creativo.

2. Proprietà industriale.

La proprietà industriale può essere utilmente suddivisa in due aree principali:

- » una prima area può essere caratterizzata dalla tutela dei segni distintivi, in particolare dei marchi (che distinguono i prodotti o i servizi di un'impresa da quelli di altre imprese) e delle indicazioni geografiche (che identificano un bene come originario di un luogo in cui una determinata caratteristica del bene è essenzialmente attribuibile alla sua origine geografica). La protezione di tali segni distintivi mira a stimolare e garantire una concorrenza leale e a tutelare i consumatori, consentendo loro di effettuare scelte consapevoli tra i vari prodotti e servizi. La protezione può durare a tempo indeterminato, purché il segno in questione continui a essere distintivo;
- » altri tipi di proprietà industriale sono protetti principalmente per stimolare l'innovazione, il design e la creazione di tecnologia. In questa categoria rientrano le invenzioni (protette da brevetti), i disegni industriali e i segreti commerciali. Lo scopo sociale è quello di proteggere i risultati degli investimenti nello sviluppo di nuove tecnologie, fornendo così gli incentivi e i mezzi per finanziare le attività di ricerca e sviluppo. Un regime di proprietà intellettuale funzionante dovrebbe anche facilitare il trasferimento di tecnologia sotto forma di investimenti diretti esteri, joint venture e licenze.

La protezione è solitamente concessa per un periodo di tempo limitato (in genere 20 anni nel caso dei brevetti).

Sebbene gli obiettivi sociali di base della protezione della proprietà intellettuale siano quelli sopra descritti, va notato che i diritti esclusivi concessi sono generalmente soggetti a una serie di limitazioni ed eccezioni, finalizzate a trovare un equilibrio tra i legittimi interessi dei titolari dei diritti e quelli degli utenti.

Poiché i medicinali protetti da brevetto hanno prezzi stabiliti dall'azienda che li ha prodotti, essi sono spesso inaccessibili per i pazienti che vivono in Paesi con risorse limitate e comunque mettono a rischio la sostenibilità di sistemi sanitari pubblici, anche di Paesi relativamente ricchi.

Dato che i sistemi di protezione della proprietà intellettuale impediscono ai produttori di farmaci generici di offrire repliche a basso costo dei nuovi farmaci prima della scadenza brevettuale, la domanda è se il creatore di un farmaco salvavita debba avere l'autorità legale per negare effettivamente questo farmaco a coloro che non possono permetterselo.

D'altra parte, bisogna chiedersi come potrebbe essere l'industria farmaceutica se non premiassimo le innovazioni attraverso la protezione fornita dai brevetti. In una realtà del genere, sarebbe infatti improbabile che una ricerca farmaceutica innovativa da parte industriale avesse luogo, poiché gli investimenti in ricerca e sviluppo si tradurrebbero quasi sempre in perdite economiche, non appena i concorrenti, liberi dal sistema dei diritti di proprietà intellettuale, copiassero le loro invenzioni e offrissero il prodotto a prezzi più bassi, non dovendo recuperare i costi di ricerca e sviluppo. Tuttavia, **la tutela brevettuale non è l'unico problema che mette in pericolo la salute dei Paesi più poveri** nel contesto dell'innovazione farmaceutica. Riconosciuto che il problema dell'accesso ai farmaci è un problema di giustizia sociale di tipo globale, e appurato che il soddisfacimento del diritto alla salute necessita dell'effettivo accesso ai farmaci essenziali da parte dei pazienti (sottolineando, in questo contesto, che si tratta di industrie che non producono o vendono beni di consumo qualsiasi, ma medicine fondamentali per la realizzazione del diritto universale alla salute).

Nei capitoli seguenti verranno affrontate alcune possibili soluzioni.

5.2. Riflessioni sulla proprietà intellettuale relativamente all'accesso ai farmaci essenziali nei Paesi a Basso Reddito

In molte aree del mondo, ampie parti della popolazione non hanno accesso ai farmaci. Le motivazioni per cui centinaia di milioni di persone non ricevono l'assistenza sanitaria di cui hanno necessità sono diverse e molteplici.

Fonte:
<https://www.who.int/activities/strengthening-access-to-essential-medicines>

Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse politiche sull'accesso ai medicinali e alle tecnologie sanitarie. Tali politiche sono associate ai diritti di proprietà intellettuale (DPI), alle dinamiche commerciali e anche ai diritti umani. Esse mostrano la difficoltà di conciliare il diritto di proprietà intellettuale con la necessità di un accesso globale alle cure.

Diversi documenti affermano che l'accesso ai medicinali, e in particolare ai medicinali essenziali, sia una componente fondamentale del diritto alla salute. Il diritto al più alto livello di salute raggiungibile è ad esempio affermato nel preambolo della costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dove viene descritto come "uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano senza distinzione di razza, religione, credo politico, condizione economica o sociale".

Nel 1997 l'OMS ha pubblicato il primo elenco dei medicinali essenziali (**essential medicines list - EML** - <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection>

tion-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists) in risposta alla risoluzione dell'Assemblea mondiale della sanità WHA28.66, la quale invitava l'OMS stessa ad assistere gli Stati membri nella selezione e nell'acquisto di medicinali essenziali di qualità e a costi accessibili. Sono state successivamente pubblicate diverse revisioni della lista, nelle quali i criteri di selezione si sono evoluti da un approccio basato sull'esperienza ad un approccio basato sulle prove e che tiene conto della pertinenza, dell'efficacia, della sicurezza e dell'efficienza economica per la salute pubblica.

La EML fornisce un modello per la maggior parte degli elenchi nazionali di medicinali nei vari Paesi, ed è una componente chiave delle politiche mediche nazionali e delle iniziative nazionali per l'accesso ai medicinali. Le divergenze tra la EML e gli elenchi nazionali sono causate principalmente dalle differenze nei modelli di morbilità locale e regionale, dagli sfasamenti temporali dovuti a nuove aggiunte e dalle valutazioni del rapporto costo-efficacia a livello nazionale.

La maggior parte dei medicinali delle versioni della EML fino al 2015 è stata storicamente non coperta da brevetto. La recente inclusione nella EML di nuovi trattamenti brevettati costituisce un'importante evoluzione con la quale occorre fare i conti. Nel settembre 2016 il gruppo di lavoro di esperti del Segretariato Generale delle Nazioni Unite sull'accesso ai medicinali ha pubblicato il rapporto "Promoting innovation and access to health technologies". Il rapporto affronta quattro aree principali:

- **innovazione e accesso alle tecnologie sanitarie;**
- **leggi sulla proprietà intellettuale e accesso alle tecnologie sanitarie;**
- **incentivi per la ricerca e lo sviluppo delle tecnologie sanitarie;**
- **governance, responsabilità e trasparenza.**

Il gruppo di lavoro ha emanato 30 raccomandazioni destinate alle Nazioni Unite, ad altre organizzazioni multilaterali, ai governi dei Paesi membri e a imprese private. Nel novembre 2016 la Commissione di The Lancet sulle politiche dei farmaci essenziali (si veda oltre per dettagli) ha pubblicato il rapporto "Medicinali essenziali per la copertura sanitaria universale" (<https://www.thelancet.com/commissions/essential-medicines>).

La Commissione ha mostrato che l'accesso ai medicinali è fonte di preoccupazione a livello globale ed ha approfondito vari aspetti connessi alla proprietà intellettuale. Secondo alcuni autori "la proprietà intellettuale non ha alcun ruolo nella mancanza di accesso" ai medicinali che figurano nell'elenco dei medicinali essenziali, per cui "le soluzioni basate sulla proprietà intellettuale non saranno utili".

Mentre il gruppo di esperti delle Nazioni Unite sull'accesso ai medicinali è stato incaricato di proporre soluzioni per affrontare l'accesso ai medicinali dal punto di vista dell'allineamento dei diritti umani, del commercio, della proprietà intellettuale e degli obiettivi di sanità pubblica, la commissione di The Lancet, invece, aveva un mandato più ampio, ovvero esaminare l'accesso ai medicinali in un'ottica esaustiva di un sistema sanitario, coprendo tutti gli aspetti del finanziamento, dell'accessibilità economica, della qualità, dell'uso e dell'innovazione essenziale.

Se è improbabile che il problema del costo come ostacolo all'accesso alle cure sia totalmente annullato nel mondo intero, è invece probabile che politiche lungimiranti possano promuovere, nei prossimi anni, un accesso molto largo, se non universale, ai farmaci essenziali, ad esempio attraverso l'uso delle licenze volontarie, un modello che ha funzionato nel campo della pandemia da HIV (si veda capitolo 5.9).

5.3. L'accordo TRIPS

I brevetti forniscono al titolare mezzi legali per impedire ad altri di realizzare, utilizzare o vendere una nuova invenzione per un periodo di tempo limitato, fatte salve alcune eccezioni. Pochi argomenti del diritto di proprietà internazionale sono stati così controversi negli ultimi anni come la concessione di licenze obbligatorie per interventi farmaceutici brevettati. Si pensi, ad esempio, che negli anni Ottanta decine di Stati non hanno concesso la tutela brevettuale di prodotti farmaceutici.

L'accordo dell'Organizzazione Mondiale del Commercio (OMC) sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale (DPI) attinenti al commercio ha aperto una nuova e inedita era di regole globali in materia di proprietà intellettuale: è stato un punto di svolta nell'evoluzione della protezione della proprietà intellettuale.

L'accordo TRIPS è stato negoziato durante l'Uruguay Round ed è entrato in vigore il 1° gennaio 1995. Esso stabilisce norme minime di protezione per una serie di DPI, che tutti gli Stati membri dell'OMC sono tenuti a rispettare e ad attuare attraverso la loro legislazione nazionale. Una disposizione chiave dell'accordo TRIPS obbliga i membri dell'OMC a fornire una protezione brevettuale obbligatoria per le invenzioni in tutti i settori tecnologici per un periodo minimo di venti anni. Inoltre i membri dell'OMC sono stati tenuti ad attuare l'accordo TRIPS come condizione per la loro adesione.

L'accordo TRIPS offre ai governi la flessibilità necessaria per modulare la protezione concessa al fine di raggiungere obiettivi sociali. Per quanto riguarda i brevetti, esso consente ai governi di prevedere eccezioni ai diritti dei titolari dei brevetti, ad esempio in caso di emergenze nazionali, pratiche anticoncorrenziali o nel caso in cui il titolare del diritto non fornisca l'invenzione, sempre che siano soddisfatte determinate condizioni.

L'accordo TRIPS (https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips_01_e.htm) ha causato un dilemma politico: da un lato i governi hanno accettato l'accordo per i benefici economici dovuti all'aumento del commercio, dall'altro, l'obbligo di concedere brevetti su medicinali e altre tecnologie sanitarie incide sulla disponibilità e l'accessibilità delle risorse sanitarie. Inoltre, sia i trattati internazionali, sia le norme nazionali richiedono ai governi di realizzare progressivamente il più alto livello di salute raggiungibile.

Per affrontare queste tensioni, nell'accordo TRIPS sono state incluse misure di salvaguardia: si tratta di elementi di "**flessibilità**" che consentono ai firmatari di adattare e utilizzare le leggi nazionali sulla proprietà intellettuale e sulla concorrenza, i regolamenti riguardanti la sanità e le leggi sugli appalti al fine di adempiere ai loro obblighi in materia di diritti umani e di salute pubblica. L'articolo 7, ad esempio, stabilisce che i diritti di proprietà intellettuale debbano promuovere l'innovazione tecnologica e la diffusione della tecnologia "a reciproco vantaggio dei produttori e degli utenti in modo da favorire un benessere sociale ed economico e un equilibrio tra diritti e obblighi". L'articolo 8, paragrafo 1, stabilisce che "i membri possono, nel formulare o modificare le loro leggi e regolamenti, adottare le misure necessarie per proteggere la salute pubblica e l'alimentazione e per promuovere l'interesse pubblico in settori di vitale importanza per il loro sviluppo socioeconomico e tecnologico, purché tali misure siano coerenti con le disposizioni del presente accordo".

Le flessibilità dell'accordo TRIPS comprendono:

- » Importazioni parallele (art. 6): le merci legittimamente immesse su un mercato possono essere importate da un altro mercato senza l'autorizzazione del titolare del diritto a causa dell'esaurimento dei diritti esclusivi di commercializzazione del titolare del brevetto.
- » Criteri di brevettabilità (art. 27): i membri dell'OMC possono sviluppare le proprie definizioni di "novità", "attività inventiva" e "applicazione industriale". I governi possono rifiutare di concedere brevetti per tre motivi che possono riguardare la salute pubblica: invenzioni il cui sfruttamento commerciale deve essere impedito per proteggere la vita o la salute umana, animale o vegetale (art. 27.2); metodi diagnostici, terapeutici e chirurgici per il trattamento di esseri umani o animali (art. 27.3a); alcune invenzioni vegetali e animali (art. 27.3b).
- » Eccezioni generali (art. 30): i governi possono prevedere limitate eccezioni ai diritti di brevetto, purché siano soddisfatte determinate condizioni. Ad esempio, le eccezioni non devono entrare "irragionevolmente" in conflitto con il "normale" sfruttamento del brevetto.
- » Licenza obbligatoria (art. 31): le licenze non volontarie possono essere concesse ad un terzo da un organo amministrativo, para-giudiziario o giudiziario debitamente autorizzato a utilizzare un'invenzione brevettata senza il consenso del titolare del brevetto, subordinatamente al pagamento di un adeguato compenso a seconda delle circostanze.
- » Uso pubblico (art. 31): un'autorità governativa può decidere di utilizzare un brevetto, senza il consenso del titolare del brevetto stesso, per scopi pubblici e non commerciali, subordinatamente al pagamento di una remunerazione adeguata nelle circostanze di ciascun caso.
- » Disposizioni in materia di concorrenza (art. 8, 31(k), 40): i membri possono adottare misure adeguate per prevenire o porre rimedio a pratiche anticoncorrenziali. Le misure comprendono le licenze obbligatorie rilasciate sulla base di comportamenti anticoncorrenziali e il controllo delle licenze anticoncorrenziali.
- » Periodi di transizione (artt. 65, 66): i Paesi meno sviluppati non sono tenuti a fornire brevetti o protezione dei dati in generale fino al 1° luglio 2021 e, per i prodotti farmaceutici, non sono tenuti a concedere o far valere brevetti o protezione dei dati fino al 1° gennaio 2033, o a una data successiva, come convenuto dai membri dell'OMC.

5.4. La dichiarazione di Doha

Fonte:

https://www.wto.org/english/thewto_e/minist_e/min01_e/mindecl_trips_e.htm

Alla fine degli anni '90, i crescenti tassi di infezione da HIV e i prezzi elevati delle terapie contro tale infezione indussero il governo sudafricano ad approvare l'emendamento n. 90/1997 sul controllo dei farmaci e delle sostanze affini. La modifica ha permesso la sostituzione generica dei farmaci non protetti da brevetto, l'istituzione di prezzi trasparenti per tutti i farmaci e l'importazione parallela di farmaci brevettati.

La flessibilità in merito ai brevetti farmaceutici è stata chiarita e rafforzata a livello internazionale dalla dichiarazione di Doha su TRIPS e sanità pubblica del 2001 (https://www.wto.org/english/tratop_e/dda_e/dohaexplained_e.htm). In quel periodo e a livello globale, la pandemia di AIDS aveva messo in risalto il fatto che i membri dell'OMC non avessero ancora raggiunto un consenso su come interpretare e applicare le flessibilità previste dall'accordo.

La quarta conferenza ministeriale dell'OMC ha così risposto alle preoccupazioni in materia di sanità pubblica relative alle epidemie di HIV/AIDS e all'accesso alle cure. I firmatari della Dichiarazione di Doha hanno riconosciuto "la gravità dei problemi che affliggono la salute pubblica di molti paesi in via di sviluppo e meno sviluppati, in particolare quelli risultanti da HIV/AIDS, tubercolosi, malaria e altre epidemie"; hanno sottolineato la necessità che l'accordo TRIPS "faccia parte dell'azione nazionale e internazionale più ampia per affrontare questi problemi"; hanno riconosciuto "che la protezione della proprietà intellettuale è importante per lo sviluppo di nuovi farmaci", ma anche espresso "preoccupazioni circa i suoi effetti sui prezzi".

La Dichiarazione di Doha è una pietra miliare nel dibattito sui diritti di proprietà intellettuale e sull'accesso ai medicinali e evidenzia che i TRIPS "possono e devono essere interpretati e attuati" per sostenere il "diritto di proteggere la salute pubblica e promuovere l'accesso ai medicinali per tutti", compresa la determinazione sovrana dei motivi in base ai quali possa essere rilasciata una licenza obbligatoria.

In pratica, nel quadro dell'accordo TRIPS, i membri dell'OMC hanno mantenuto una notevole flessibilità in materia di sanità pubblica. La flessibilità può essere utilizzata per adattare leggi locali, politiche e pratiche in materia di proprietà intellettuale al fine di soddisfare gli obiettivi in merito a diritti umani e sanità pubblica. Esse includono la possibilità di rilasciare licenze obbligatorie, determinare i criteri di brevettabilità, licenze volontarie, autorizzare l'importazione parallela, applicare eccezioni generali e utilizzare il diritto della concorrenza per limitare e porre rimedio all'abuso dei diritti di proprietà intellettuale nella legislazione nazionale.

Le licenze obbligatorie sono uno strumento politico importante per le autorità governative, per promuovere l'accesso alle tecnologie sanitarie. Con una licenza obbligatoria, un governo impone i termini in base ai quali una licenza su un prodotto brevettato possa essere utilizzata in quel Paese da terzi senza il consenso del titolare del brevetto. Mentre lo Stato nega ai titolari del brevetto un monopolio, non nega loro un compenso in quanto il beneficiario della licenza paga una royalty. L'accordo consente la concessione di licenze obbligatorie, nell'ottica di trovare un equilibrio tra la promozione dell'accesso ai farmaci esistenti e la promozione della ricerca e dello sviluppo di nuovi medicinali.

Va notato che l'espressione "licenza obbligatoria" non compare nell'accordo TRIPS. L'espressione "altro uso senza autorizzazione del titolare del diritto" appare invece nel titolo dell'articolo 31. La licenza obbligatoria è solo una parte di ciò, poiché "altro uso" include l'uso da parte dei governi per i propri scopi.

Si ringrazia il Dr Carlo Petrini per il contributo alla stesura di questo paragrafo sui diritti di proprietà intellettuale.

Fonti:

't Hoen E. Private patents and public health. Changing intellectual property rules for access to medicines. 2016. <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2016/07/Private-Patents-Public-Health.pdf>

Faunce T. Human rights. In: Ten Have H (Ed.). Encyclopedia of Global Bioethics. Springer Reference: Dordrecht; 2016, vol. 2, p. 1555-62

Cullet P. Patents and medicines: the relationship between TRIPS and the human right to health. International Affairs 2003;79(1):139-60

World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines. www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/

World Health Organization. WHO Essential Medicines and Health Products. Annual Report. 2015. www.who.int/medicines/publications/emp_annual-report2015/en/

United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Promoting innovation and access to health technologies. Report. 2016. www.unsgaccessmeds.org/final-report/

Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 2017;389(10067):403-76.

United Nations Conference on Trade and Development (UNCTAD). The TRIPS Agreement and developing countries, UNCTAD/ITE/1. 1996. http://unctad.org/en/docs/ite1_en.pdf

Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization, signed in Marrakesh, Morocco on 15 April 1994. Annex 1C. Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS Agreement). https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/t_agm0_e.htm.

Skyles, A. TRIPS, Pharmaceuticals, Developing Countries, and the Doha "Solution" John M. Olin Program in Law and Economics Working Paper No. 140, 2002. http://chicagounbound.uchicago.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1596&context=law_and_economics.

Amin T. Voluntary licensing practices in the pharmaceutical sector: An acceptable solution to improving access to affordable medicines. 2007. <http://static1.1.sqspcdn.com/static/f/129694/1099999/1192729231567/Oxfam+-+Voluntary+Licensing+Research+IMAK+We>

Vella S, Wilson D. Access to medicines: lessons from the HIV response. *Lancet HIV* 2017;4(4): e147-e149.

Burci G, Gostin LO. Privatized pharmaceutical innovation vs access to essential medicines: A global framework for equitable sharing of benefits. *JAMA* 2017;317(5):473-4.

5.5 Una possibile way forward: le licenze volontarie

Oltre alle flessibilità del TRIPS, sono disponibili diversi altri strumenti per migliorare l'accesso ai trattamenti nei Paesi a basso reddito. Lo strumento più importante sono le licenze volontarie, che possono ampliare l'accesso ai trattamenti. **Esse sono contratti privati, tra titolari dei diritti e terzi, al fine di facilitare l'ingresso sul mercato di terapie più economiche.**

Con le licenze volontarie il titolare dei diritti mantiene in parte il controllo del mercato selezionando i Paesi in cui le licenze volontarie sono negoziate e concluse. I termini e le condizioni delle licenze volontarie includono, ad esempio, il numero di pazienti da curare, i tipi di fornitori da cui devono essere acquistati i principi attivi farmaceutici e l'importo dei diritti d'autore versati.

Spesso le limitazioni geografiche sono un aspetto negativo delle licenze volontarie: i titolari dei diritti si riservano la prerogativa di individuare i Paesi in cui intendano vendere il prodotto direttamente o attraverso altri accordi. Nonostante l'incidenza delle malattie (e, in alcuni casi, anche nonostante i livelli elevati di disuguaglianza di reddito), i Paesi sviluppati e quelli in via di sviluppo con livelli relativamente elevati di reddito pro capite sono di solito esclusi dal campo di applicazione delle licenze.

Dato che i sistemi di protezione della proprietà intellettuale impediscono ai produttori di farmaci generici di offrire copie a basso costo dei nuovi farmaci prima della scadenza brevettuale, la domanda è se il creatore di un farmaco salvavita debba avere l'autorità legale per negare effettivamente questo farmaco a coloro che non possono permetterselo.

Come si è detto, nel 2015, l'OMS ha incluso nell'*Essential Medicines List (EML)* diversi nuovi farmaci ad alto costo (ad esempio, farmaci oncologici e antivirali ad azione diretta per l'epatite C). Nonostante l'entusiasmo del pubblico per questa inclusione, l'accessibilità economica da parte dei pazienti e dei sistemi sanitari resta un problema. I governi dei Paesi più poveri hanno ricevuto dalle clausole di flessibilità del TRIPS una giustificazione per imporre misure volte a migliorare l'accesso ai medicinali, come l'imposizione di licenze obbligatorie.

5.6. Il ruolo di Medicines Patent Pool e di UNITAID

Medicines Patent Pool (MPP) [<https://medicinespatentpool.org>] è un'organizzazione internazionale di sanità pubblica che opera per aumentare l'accesso ai medicinali salvavita per i Paesi a basso e medio reddito attraverso un modello di concessione volontaria di licenze e di pooling dei brevetti. Il meccanismo di finanziamento globale per la salute UNITAID, ha istituito il MPP nel 2010 su richiesta della comunità internazionale.

Fonte:
<https://www.t20italy.org/2020/12/05/tf-1-global-health-and-covid-19/#policybriefs>

Attualmente, MPP negozia con i titolari di brevetti per ottenere licenze per i medicinali più importanti. Queste licenze consentono alle aziende farmaceutiche generiche di produrre e vendere, nei Paesi in via di sviluppo, medicinali brevettati. Le licenze offrono anche la libertà di sviluppare nuovi trattamenti più adatti a contesti con risorse limitate, come le formulazioni pediatriche e le combinazioni a dosaggio fisso. La concorrenza tra molti produttori fa scendere i prezzi, il che a sua volta favorisce l'aumento della scala dei trattamenti.

Il lavoro del MPP dipende da partenariati con un'ampia gamma di soggetti interessati, tra cui la società civile, le organizzazioni internazionali, l'industria, i governi e i gruppi di pazienti. La collaborazione con le società che detengono i brevetti, le università e gli istituti di ricerca è fondamentale per il suo successo. Finora il MPP ha firmato licenze con decine di titolari di brevetti a livello mondiale.

Il MPP è partner di organizzazioni internazionali, governi e società civile. Insieme all'OMS, ad esempio, prepara previsioni congiunte per contemplare le future esigenze di trattamento. MPP lavora inoltre a stretto contatto con i governi, la società civile e i gruppi di pazienti per comprendere le esigenze terapeutiche, gli attuali ostacoli all'aumento delle cure, i prezzi correnti sul mercato e le opzioni di acquisto.

MPP lavora per affrontare una sfida fondamentale per garantire un'equa distribuzione delle cure nei Paesi a basso e medio reddito - la necessità di un **modello collaborativo che consenta la condivisione della proprietà intellettuale**.

I principi su cui si fonda questo modello sono:

- I brevetti hanno lo scopo di premiare la scoperta del trattamento fornendo agli innovatori l'esclusività.
- Le licenze su prodotti brevettati consentono la produzione o la vendita di medicinali a prezzi accessibili e di qualità garantita da più produttori per l'uso nei Paesi in via di sviluppo.
- Le licenze facilitano inoltre lo sviluppo di nuove formulazioni e combinazioni a dosaggio fisso per adulti e bambini.
- MPP negozia licenze volontarie per i medicinali brevettati per incoraggiare il massimo impatto sulla salute pubblica.

- I termini e le condizioni vanno a vantaggio di un'ampia fascia di Paesi in via di sviluppo. Le licenze non sono esclusive né restrittive, per incoraggiare la concorrenza dei generici, abbassare i prezzi e sostenere l'aumento delle cure.
- I titolari di brevetti e gli sviluppatori di prodotti hanno un modo efficace di condividere i loro prodotti innovativi con i paesi a risorse limitate attraverso accordi di licenza volontaria con MPP.
- Oltre ad avere la possibilità di ricevere royalty eque, le imprese possono contare sul MPP per gestire efficacemente i progetti di sviluppo dei loro sublicenziatari, garantendo versioni generiche di qualità dei prodotti originator.
- Le licenze comprendono deroghe all'esclusività dei dati e trasferimenti tecnologici per accelerare la registrazione dei prodotti generici. Per le aziende farmaceutiche generiche, una licenza dell'MPP consente l'accesso a un ampio mercato nei Paesi a basso e medio reddito.
- L'MPP elimina inoltre la necessità per le aziende di condurre trattative separate con più titolari di brevetti, fornendo uno "sportello unico" per ottenere licenze.

MPP concede in licenza i diritti di produrre e vendere i farmaci equivalenti a produttori e sviluppatori di prodotti farmaceutici generici di alta qualità. A differenza di alcuni accordi bilaterali, le licenze MPP non sono esclusive e favorevoli alla concorrenza. Le licenze sono compatibili con l'uso della flessibilità dell'accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS) e comprendono nella maggior parte dei casi disposizioni che consentono alle imprese generiche di vendere al di fuori del territorio concordato, se così facendo non violano un brevetto. I termini e le condizioni di licenza sono trasparenti e sono pubblicati sul sito web di MPP. Le società di origine che concedono una licenza MPP sono tenute a divulgare le informazioni sui brevetti aziendali. Infine, le licenze non sono restrittive, consentendo ai partner generici di combinare farmaci diversi e di sviluppare combinazioni a dosaggio fisso. MPP sostiene l'obiettivo di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite per la salute accelerando l'accesso alle versioni generiche dei medicinali essenziali nei Paesi a basso e medio reddito.

Il problema dell'accesso ai vaccini e altre risorse biomediche per COVID19 è stato ampiamente dibattuto. Anche in questo caso la soluzione potrebbe essere la disponibilità a rilasciare licenze volontarie, unita però alla creazione della capacità locale di produrre vaccini a livello locale, cosa della quale si occupa un'altra organizzazione internazionale, **UNITAID**.

Unitaid è un'iniziativa per la salute globale che identifica e implementa soluzioni per aumentare l'accesso ai prodotti sanitari, in particolare per l'HIV, la tubercolosi e la malaria, che possono essere utilizzati anche per la COVID-19 e altre pandemie. Tale iniziativa colma il divario tra lo sviluppo di prodotti sanitari in fase avanzata e la scalabilità per l'accesso, e applica le competenze per far progredire nuove terapie e diagnostici salvavita per la pandemia COVID-19 e per le future emergenze sanitarie. Unitaid è un importante membro dell'ACT-Accelerator, lo strumento, ora in revisione, per l'accesso agli strumenti biomedici per contrastare COVID-19. Unitaid collabora con **FIND** per accelerare la disponibilità e la produzione di test diagnostici rapidi per il rilevamento degli antigeni della SARS-CoV-2 (Ag RDT) e ha lavorato per rendere gli Ag RDT disponibili a un prezzo accessibile nei Paesi meno sviluppati (poco più di 2 euro l'uno). Unitaid ha anche analizzato la pipeline di promettenti trattamenti per la COVID-19. Insieme all'Unicef, ha effettuato un acquisto anticipato di quasi tre milioni di dosi di corticosteroidexametasona per i Paesi meno sviluppati nel luglio 2020,

non appena è stato dimostrato che tale principio attivo riduce significativamente la mortalità nei pazienti ospedalizzati. Ed è impegnato, guidandolo, il grande progetto per l'accesso all'ossigeno. Anche prima di COVID-19, l'accesso all'ossigeno medico era infatti inadeguato a soddisfare le esigenze dei sistemi sanitari nella maggior parte dei Paesi meno sviluppati: oltre ai pazienti COVID-19, esiste una vasta popolazione di pazienti che necessitano di ossigenoterapia, tra cui neonati in difficoltà respiratoria, bambini con polmonite, sepsi e/o cardiopatia congenita, adulti affetti da tubercolosi, malaria e/o HIV/AIDS e/o patologie respiratorie croniche come la BPCO, e pazienti che necessitano di interventi chirurgici. Senza ossigeno, questi pazienti non possono sopravvivere. Prima della pandemia, gran parte del mondo dava per scontato l'accesso all'ossigeno, ma le notizie sulla carenza di ossigeno e le sue tragiche conseguenze hanno cambiato le cose.

5.7. Il parere della "Lancet Commission"

Nel 2016 la Lancet Commission sull'accesso ai farmaci essenziali ha pubblicato il rapporto sulle politiche esistenti, sugli strumenti per la promozione della copertura sanitaria universale e su una agenda per uno sviluppo globale sostenibile. La Commissione ha individuato cinque settori cruciali per le politiche in materia di medicinali essenziali: fornire un paniere di medicinali essenziali; rendere accessibili i medicinali essenziali; garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali; promuovere l'uso di medicinali di qualità e ampliare l'offerta di medicinali essenziali mancanti. Le raccomandazioni della Commissione sull'accesso ai medicinali essenziali sono elencate di seguito:

Fonte:
<https://www.thelancet.com/commissions/essential-medicines>

- I governi e i sistemi sanitari nazionali devono prevedere un finanziamento adeguato per garantire l'inclusione dei medicinali essenziali nei pacchetti di prestazioni del settore pubblico e in tutti i regimi di assicurazione sanitaria. I governi e i sistemi sanitari nazionali devono attuare politiche che riducano l'ammontare della spesa out-of-pocket per i medicinali essenziali.
- La comunità internazionale deve adempiere ai propri obblighi in materia di diritti umani per sostenere i governi dei Paesi a basso reddito nel finanziamento di un pacchetto di base di farmaci essenziali per tutti, se questi non sono in grado di farlo a livello nazionale.
- I governi e i sistemi sanitari nazionali devono investire nella capacità di monitorare accuratamente la spesa per i farmaci, in particolare i farmaci essenziali, sia nel settore pubblico sia in quello privato, disaggregati tra spese prepagate e spese vive, e tra importanti popolazioni chiave.
- Le raccomandazioni della Commissione per rendere più accessibili i medicinali essenziali sono le seguenti:
 - I governi e i sistemi sanitari devono creare e mantenere sistemi di informazione per un monitoraggio sistematico dei dati sull'accessibilità economica dei farmaci essenziali, nonché sui prezzi e sulla disponibilità, nei settori pubblico e privato.
 - I governi devono attuare una serie completa di politiche per ottenere prezzi accessibili per i medicinali essenziali.
 - I governi e i sistemi sanitari devono sviluppare la capacità nazionale di creare sistemi che portino all'acquisto e al rimborso di farmaci essenziali a prezzi accessibili.
 - I governi, i sistemi sanitari nazionali e l'industria farmaceutica devono promuovere la trasparenza condividendo informazioni sanitarie e sui medicinali.

5.8. I Partenariati pubblico-privato (PDP) per lo sviluppo di farmaci essenziali

Fonte:

https://ieg.worldbankgroup.org/sites/default/files/Data/reports/lp_Health_PPP_1116.pdf

I partenariati pubblico-privato PPP sono organizzazioni multi-stakeholder tra attori pubblici e privati in cui essi sviluppano congiuntamente prodotti e servizi e condividono i rischi, i costi e le risorse connesse a tali prodotti". Nell'ambito della R&S farmaceutica, esistono essenzialmente due tipi principali di iniziative di ricerca collaborativa multi-stakeholder o PPP:

- PPP per lo sviluppo di prodotti, che sono posizionati per affrontare il divario di prosperità globale sviluppando soluzioni farmaceutiche (vaccini, diagnostici, farmaci) per i Paesi a basso e medio reddito con un modello di business alternativo (senza scopo di lucro)..
- PPP precompetitivi, che mirano a generare nuovi concetti scientifici (ad esempio, bersagli di malattie e modelli di ricerca) e infrastrutture (ad esempio, database) attraverso una collaborazione efficace tra più enti pubblici e privati basata sulla fiducia reciproca, sulla messa in comune di competenze e conoscenze complementari e sulla condivisione delle ricompense. Le potenziali controversie su questioni come la proprietà intellettuale vengono evitate limitando le attività allo spazio precompetitivo.

Importante, e strettamente correlato a questi due tipi di PPP, è anche il gruppo dei PPP di accesso. Questi mirano a migliorare l'accessibilità a una specifica modalità di trattamento attraverso programmi di somministrazione di massa di farmaci, al fine di alleviare il peso della malattia nei Paesi a basso e medio reddito e di superare gli ostacoli nel sistema di distribuzione dei trattamenti.

Malattie infettive e neglette quali tripanosomiasi, leishmaniosi, tubercolosi, colera, malaria e HIV/AIDS, causano un immenso carico di sofferenza in tutto il mondo, affliggendo complessivamente più della metà della popolazione mondiale e in particolare quella che vive in Africa e in Asia. Milioni di abitanti di queste aree, ma non solo, sono però troppo povere per accedere ai prodotti delle più moderne ricerche scientifiche. I Partenariati pubblico-privato (Product Development Partnership - PDP) sono per definizione delle organizzazioni non governative che – in collaborazione con diversi partner provenienti dal mondo accademico e governativo, dall'industria privata e dal mondo della filantropia – sviluppano farmaci e strumenti innovativi e a prezzi abbordabili per le popolazioni colpite da malattie legate alla povertà e da malattie tropicali neglette, concentrandosi sui bisogni non soddisfatti dei pazienti e progettando prodotti specifici per i Paesi a basso e medio reddito con un elevato carico di malattia. Sebbene non abbiano come scopo principale il profitto, ma piuttosto il miglioramento della salute pubblica, i PPPs utilizzano pratiche del settore privato (portfolio approach) nelle loro attività di Ricerca & Sviluppo, per accelerare lo sviluppo di un prodotto e proseguirlo solo per i prodotti più promettenti. I PPPs consentono lo sviluppo e la fornitura di nuovi farmaci, contribuendo a salvare milioni di vite umane e contemporaneamente offrendo alle aziende farmaceutiche vantaggi in termini di reputazione (Corporate Social Responsibility, CSR), connessioni con Paesi in via di sviluppo, accesso a nuovi ed emergenti mercati.

Di seguito, solo alcuni esempi di PPP ad alto impatto:

Medicines for Malaria Venture, che ha lo scopo di ridurre il peso della malaria nei Paesi endemici scoprendo, sviluppando e facilitando la distribuzione di farmaci anti-malarici nuovi, efficaci e a prezzi accessibili.

DNDI: per lo sviluppo di medicine per le malattie neglette. Il programma New Drugs for Bad Bugs dell'Iniziativa sui medicinali innovativi: Partenariati pubblico-privati europei per lo sviluppo di nuove strategie per affrontare la resistenza agli antibiotici

New Drugs for Bad Bugs Partenariati pubblico-privati europei per lo sviluppo di nuove strategie per affrontare la resistenza agli antibiotici ,lanciato dall'IMI (Innovative Medicines Initiative)

IAVI, l'Iniziativa internazionale sui vaccini contro l'AIDS GAVI: partnership per lo sviluppo di vaccini per i bambini del mondo

Sebbene nati in origine per malattie legate alla povertà e malattie tropicali neglette, oggi i PPP non devono necessariamente esser limitati a queste, anzi: un loro auspicabile ed innovativo utilizzo deve necessariamente includere anche le malattie cronico-degenerative quali ad esempio cancro, diabete, malattie cardiovascolari.

5.9. Il modello HIV/AIDS

Ventiquattro anni fa, una coalizione unica di attivisti, scienziati, uomini politici, economisti, celebrità e leader religiosi e di comunità di tutto il mondo ha sostenuto che a nessuno dovrebbe essere negato il trattamento salvavita (HIV/AIDS) a causa della residenza o del reddito. Le economie di scala hanno quindi sostenuto una spinta verso una produzione più efficiente e meno costosa dei medicinali, e ne hanno fatto scendere i prezzi. Poi, i principali donatori (soprattutto il Global Fund) hanno acquistato farmaci generici e hanno negoziato sconti sul prezzo e sul volume degli acquisti in grandi quantità. Nuovi meccanismi (come il Medicines Patent Pool) facilitano l'accesso ai brevetti per consentire una produzione generica competitiva e lo sviluppo di prodotti migliori. Nell'anno 2000, il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS aveva costi proibitivi e l'accesso alle cure che hanno cambiato la storia naturale dell'infezione, trasformandola in una patologia trattabile, era limitato a poche persone nei Paesi ricchi. Tuttavia, la notevole riduzione dei costi del trattamento ha permesso di espandere le cure e di ridurre drasticamente la mortalità per AIDS e le nuove infezioni da HIV. La quarta conferenza ministeriale dell'Organizzazione Mondiale del Commercio (OMC), tenutasi a Doha nel 2001, è stata un elemento chiave della risposta ai problemi di salute pubblica legati all'epidemia di HIV/AIDS e all'accesso alle cure. I firmatari della Dichiarazione di Doha hanno riconosciuto "la gravità dei problemi di salute pubblica che affliggono molti Paesi in via di sviluppo e meno sviluppati, in particolare quelli derivanti dall'HIV/AIDS, dalla tubercolosi, dalla malaria e da altre epidemie", hanno sottolineato la necessità che l'Accordo TRIPS "faccia parte di una più ampia azione nazionale e internazionale per affrontare questi problemi", hanno riconosciuto "l'importanza della protezione della proprietà intellettuale per lo sviluppo di nuovi farmaci" ma anche "le preoccupazioni per i suoi effetti sui prezzi".

Fonte:
[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanhiv/PIIS2352-3018\(17\)30052-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanhiv/PIIS2352-3018(17)30052-8.pdf)

Oggi, il prezzo dei farmaci di prima linea contro l'HIV è inferiore a 100 dollari per persona all'anno, con una riduzione del 99% rispetto ai costi di 10.000 dollari e oltre del 2000. Le nuove formulazioni a basso dosaggio promettono inoltre ulteriori riduzioni di prezzo. La Dichiarazione di Doha è una pietra miliare nel dibattito sui DPI e sull'accesso

ai farmaci. Essa sottolinea che i TRIPS "possono e devono essere interpretati e attuati" per sostenere il "diritto di proteggere la salute pubblica [e] promuovere l'accesso ai farmaci per tutti", compresa la determinazione sovrana dei motivi per cui può essere rilasciata una licenza obbligatoria. Tuttavia, alla base di questo successo c'era un imperativo morale trasformativo, piuttosto che un semplice argomento tecnico.

Una coalizione unica di attivisti del nord e del sud del mondo, scienziati, celebrità e leader religiosi e comunitari ha sostenuto che a nessuno dovrebbe essere negato il trattamento salvavita a causa della residenza o del reddito. Una soluzione medica ha rapidamente trascorso l'ambito medico per diventare un movimento sociale: le malattie che rimangono medicalizzate non raggiungeranno il potere trasformativo della risposta all'HIV.

L'imperativo morale è stato reso operativo dall'attivismo a sostegno di una più rapida scoperta dei farmaci e dell'approvazione normativa, dalle licenze volontarie e obbligatorie, seguite da spostamenti mirati verso la produzione di farmaci generici e dall'incentivazione consapevole della produzione su larga scala: le economie di scala, sostenute da una spinta costante verso una produzione più efficiente e a basso costo, sono diventate uno dei principali fattori di riduzione dei prezzi. La domanda e l'acquisto di volumi hanno facilitato la riduzione dei costi dei farmaci anti-HIV, stimolando la concorrenza e la riduzione dei prezzi e migliorando l'efficienza dei processi. La riduzione dei costi dei farmaci è stata ovviamente fondamentale, ma è stata anche sostenuta dall'accelerazione dell'implementazione e dalla riduzione dei costi di consegna. I principali donatori, come il Fondo Globale per la lotta contro l'AIDS, la tubercolosi e la malaria (GFTAM) e il Piano di Emergenza del Presidente degli Stati Uniti per l'Aiuto all'AIDS (PEPFAR), acquistano attualmente grandi quantità di farmaci generici per rifornire i programmi di trattamento nazionali. Senza dimenticare nuovi meccanismi, come il Medicines Patent Pool (MPP), sostenuto dall'UNITAID, che cerca di facilitare l'accesso ai brevetti per consentire una produzione competitiva di farmaci generici e lo sviluppo di prodotti migliori. Infine, le rivoluzioni operative, come il task shifting e la semplificazione del trattamento – riducendolo da regimi complessi a una singola dose fissa - hanno ulteriormente ridotto i costi e amplificato lo scale-up.

La risposta all'HIV ha profonde implicazioni per il più ampio movimento per la salute globale: è fondamentale comprendere, assimilare e applicare queste lezioni. La lezione proveniente dalla risposta all'HIV potrebbe infatti essere utilizzata per affrontare le altre disuguaglianze di salute e di accesso ai farmaci essenziali a livello globale. C'è bisogno di approcci innovativi basati sul concetto che i medicinali salvavita dovrebbero essere inquadrati come "beni pubblici globali".

Un bene pubblico è un bene non escludibile e non soggetto a rivalsa. Ciò significa che gli individui non possono essere effettivamente esclusi dal suo utilizzo e che l'uso da parte di un individuo non ne riduce la disponibilità per gli altri. Esempi di beni pubblici sono l'aria fresca, la conoscenza, i fari, la difesa nazionale, i sistemi di controllo delle inondazioni e l'illuminazione stradale.

Tuttavia, i beni pubblici possono essere puri o impuri. I beni pubblici puri sono quelli che sono perfettamente non rivali nel consumo e non escludibili. I beni pubblici impuri sono quelli che soddisfano queste due condizioni solo in una certa misura, ma non completamente. È il caso dei farmaci e dei vaccini: i costi privati per i produttori possono infatti superare i benefici privati e l'incentivo a fornire il bene o il servizio attraverso il mercato viene meno.

Il ruolo dell'industria farmaceutica nel produrre e fornire farmaci essenziali rimane indiscutibile, così come il diritto a una ragionevole protezione dei diritti di proprietà intellettuale e dei profitti. Tuttavia, è evidente che l'attuale sistema di determinazione dei prezzi è in crisi e che, con l'attuale sistema di innovazione basato sui brevetti, è a rischio la possibilità di raggiungere l'obiettivo dell'OMS della copertura sanitaria universale.

Dobbiamo essere fantasiosi e riprogettare il modo in cui vengono sviluppati i farmaci salvavita. L'adozione di un'ampia prospettiva di salute pubblica sull'accesso ai farmaci può fornire un contesto migliore per le discussioni politiche relative ai prezzi dei farmaci innovativi e creare opportunità per un circolo virtuoso per produttori, payers e pazienti.

In effetti, i prezzi dei più recenti farmaci innovativi, come quelli per il trattamento del cancro, e di alcune malattie croniche, sono oggi fuori portata, anche per i Paesi ricchi. Per ridurre i costi degli altri farmaci sarà necessaria un'ampia gamma di risposte. I farmaci generici sono essenziali a questo scopo, poiché i brevetti per molti farmaci critici non scadranno prima del 2025-2030. Pertanto, i negoziati con i detentori dei brevetti sulle licenze volontarie, sui prezzi di accesso per i Paesi a basso e medio reddito, ma anche per i Paesi ad alto reddito, e sulla produzione di massa di farmaci a basso costo devono essere intrapresi con rinnovata urgenza, compreso l'uso di licenze volontarie, il rafforzamento dell'approvvigionamento e della produzione locale, su licenza volontaria, di farmaci generici anche per i farmaci brevettati.



Scarica qui il volume in PDF