

## Prezzo, rimborso e accesso ai farmaci in Italia: le proposte di riforma di quattro panel di esperti

Claudio Jommi<sup>1</sup>, Giovanni Apolone<sup>2</sup>, Americo Cicchetti<sup>3</sup>, Pierfranco Conte<sup>4</sup>, Giovanni Fattore<sup>5</sup>, Domenico Mantoan<sup>6</sup>, Annamaria Marata<sup>7</sup>, Paolo Schincariol<sup>8</sup>, Giovanna Scroccaro<sup>9</sup>, Francesca Tosolini<sup>10,\*</sup>, Giuliano Buzzetti<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Government, health and not for profit division, Sda Bocconi School of management, Università commerciale L. Bocconi, Milano; <sup>2</sup>Fondazione Irccs Istituto nazionale dei tumori, Milano; <sup>3</sup>Alta scuola di economia e management dei sistemi sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze chirurgiche oncologiche e gastroenterologiche, Università degli studi di Padova e Istituto Oncologico Veneto, Irccs Padova;

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze sociali e politiche, Università commerciale L. Bocconi, Milano;

<sup>6</sup>Area sanità e sociale, Regione Veneto; <sup>7</sup>Commissione regionale del farmaco, Regione Emilia-Romagna;

<sup>8</sup>Struttura complessa assistenza farmaceutica, Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste;

<sup>9</sup>Direzione farmaci, dispositivi medici e protesica, Regione Veneto;

<sup>10</sup>Irccs materno infantile Burlo Garofolo, Trieste;

<sup>11</sup>Consulta Scv per la prevenzione del rischio cardiovascolare, Dephaforum srl, Milano

\*Servizio assistenza farmaceutica, Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità, Regione autonoma Friuli-Venezia Giulia al momento dell'organizzazione del seminario

**Riassunto.** Il presente documento illustra i risultati di un lavoro di quattro panel interdisciplinari e *multi-stakeholder* (istituti pubblici, ricercatori, industria) sull'accesso al rimborso e la negoziazione dei prezzi dei farmaci nel Servizio sanitario nazionale, realizzato nell'ambito di un seminario residenziale tenutosi in aprile 2019. In particolare, sono stati discussi i temi a) dell'innovatività dei farmaci, con i relativi vantaggi sull'accesso (fondi dedicati, accesso immediato ai mercati regionali, mancata applicazione di scontistiche obbligatorie); b) del processo e dei criteri di negoziazione ai prezzi e rimborso per un nuovo farmaco o una nuova indicazione di un farmaco già presente sul mercato; c) della rinegoziazione dei prezzi, in relazione a modifiche del contesto di mercato ed in presenza di nuove evidenze sul profilo di efficacia e sicurezza e d) della gestione di specifici ambiti di complessità negoziale, rappresentati da farmaci caratterizzati da evidenze molto incerte al momento del lancio, dagli accordi di rimborsabilità condizionata, da terapie combinate e da terapie cosiddette *one-shot*. I suggerimenti forniti dagli esperti vanno nella direzione di un miglioramento dell'attuale assetto regolatorio, più che di una sua modifica sostanziale e presentano elementi di interesse anche in relazione al successivo decreto ministeriale di revisione del sistema di *pricing*.

**Parole chiave.** Farmaci, prezzo e rimborso, panel di esperti.

**Abstract.** The present paper illustrates the results of four multidisciplinary and *multistakeholder* expert panels, carried out within a residential seminar in April 2019. Experts came from regulatory authorities, research institutes and the industry. The panels worked on access to medicines – i.e. on price and reimbursement negotiation – in the Italian national health service. More specifically, the experts discussed a) the application for innovativeness, with the relevant advantages on access (dedicated funds, immediate access to regional markets, non-application of compulsory discounts); b) negotiation process and criteria for prices of new drugs and new indications for an already approved medicine; c) price renegotiations, due to market changes and the availability of new evidence on the risk-benefit profile of a drug, and d) cases of complex negotiation: medicines with a very uncertain risk-benefit profile at market launch, managed entry agreements, combination therapies and one-shot therapies. Experts have mostly suggested to amend the present regulatory framework, not introducing radical innovations. The main conclusions of the expert panels are useful also considering that a new drugs pricing interdepartmental decree was approved afterwards.

**Key words.** Medicines, price and reimbursement, experts panel.

### 1. Premessa

Il presente documento illustra i risultati di un lavoro di quattro panel interdisciplinari di esperti rappresentanti delle istituzioni (nazionali e regionali),

della ricerca (in ambito clinico ed economico), delle imprese del settore, sul tema dell'accesso al rimborso e della negoziazione dei prezzi dei farmaci nel Servizio sanitario nazionale (Ssn).

Tale lavoro è stato condotto nell'ambito di un se-

minario residenziale, tenutosi nei giorni 11 e 12 aprile 2019, avente per oggetto il sistema di prezzo e rimborso per i farmaci, organizzato con modalità analoghe a quelle di un precedente seminario residenziale sul tema dei programmi di *early access* per i farmaci oncologici (Apolone et al, 2019).

Nello specifico, i temi oggetto di discussione dei quattro panel sono stati: la richiesta di innovatività ai fini di usufruire delle agevolazioni previste per i farmaci classificati come 'innovativi' dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) (Dossier innovazione, panel 1); la negoziazione di Prezzo e rimborso (P&R) per un nuovo farmaco o una nuova indicazione di un farmaco già esistente (Dossier P&R, panel 2); la rinegoziazione delle condizioni di accesso e, in particolare di P&R, in relazione alle modifiche del contesto di mercato e di nuove evidenze (Rinegoziazione P&R, panel 3); la gestione di specifici ambiti di complessità negoziale, rappresentati da farmaci caratterizzati da evidenze molto incerte al momento del lancio, dagli accordi di rimborsabilità condizionata, da terapie combinate e da terapie cosiddette *one-shot*, con effetti immediati sui costi e differiti nel tempo sui benefici e costi evitati grazie a tali benefici (Casi di complessità negoziale, panel 4).

Il presente documento riporta, in sintesi, i risultati dei quattro panel e alcune riflessioni conclusive rispetto a tali risultati. I quattro temi vengono sinteticamente inquadrati nel contesto regolatorio di riferimento e delle eventuali evidenze di letteratura emerse sul tema.

## 2. Dossier innovazione (panel 1)

Con la determina 1535/2017 l'Aifa ha stabilito che, al fine di riconoscere un farmaco come innovativo (in relazione a una singola indicazione), deve essere dimostrato il suo valore nel trattamento di una patologia grave (esito mortale, ripetute ospedalizzazioni), sulla base di tre dimensioni: bisogno terapeutico insoddisfatto, valore terapeutico aggiunto, qualità delle prove fornite (robustezza degli studi clinici), valutata sulla base del metodo Grade (*Grading of recommendations, assessment, development and evaluation*). I farmaci innovativi godono di alcuni vantaggi, rappresentati dall'accesso formalmente immediato ai mercati regionali, da due fondi dedicati di 500 milioni di euro annui — uno per farmaci oncologici ed uno per farmaci non oncologici — dalla mancata applicazione dello sconto minimo del 5% + 5% previsto per tutti i nuovi farmaci; mentre gli innovativi potenziali godono solo del vantaggio immediato di accesso ai mercati regionali. A differenza di altri paesi (ad esempio, la Francia), i ranking specifici ottenuti nella valutazione di innovatività non hanno un legame formale con la negoziazione di P&R.

Sulla base delle informazioni fornite dai partecipanti al panel membri della Commissione tecnico-scientifica (Cts) dell'Aifa, al momento della discussione del gruppo di lavoro erano 75 le richieste di riconoscimento dell'innovatività pervenute e, delle 62 già valutate, 19 avevano ottenuto il riconoscimento di innovatività piena e 21 di innovatività condizionata. Al momento della redazione del presente paper (30 agosto 2019) sono 38 le schede di innovatività pubblicate sul sito di Aifa (a seguito di pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* della relativa determina di P&R), di cui 12, 13 e 13, rispettivamente con giudizio di innovatività piena, condizionata e di non innovatività.

Il panel 1 ha espresso una sostanziale condivisione sugli attuali tre criteri per la definizione del ranking di valore dei farmaci per il Ssn, in sintonia con l'opinione della comunità scientifica. Tuttavia, sempre a parere del panel 1, solo un'analisi a posteriori del lavoro svolto potrà confermare il livello di coerenza interna e la riproducibilità delle decisioni assunte. Particolare apprezzamento è stato rivolto all'utilizzo del metodo Grade per la valutazione della qualità delle prove. L'apprezzamento è derivato dalla circostanza che tale metodo si basi su criteri oggettivi e trasparenti e che, essendo in continua evoluzione, possa adattarsi ai cambiamenti di disegno degli studi clinici (flessibilità).

Gli esperti del panel 1 hanno proposto di utilizzare le tre dimensioni attualmente utilizzate per definire l'innovatività per determinare il *ranking* di valore di tutti i nuovi farmaci e delle nuove indicazioni valutate dalla Cts, indipendentemente dalla richiesta di riconoscimento di innovatività, e per la successiva negoziazione di P&R, come condiviso dal gruppo 2. Il panel ha inoltre auspicato che il concetto di innovatività/innovazione includa un quarto elemento, rappresentato dalla *novelty*, intesa come uno *step change* (cambiamento innovativo e promettente: *novel pharmacological mechanism, more selective action, pharmaceutical reformulation*), che andrebbe identificata, misurata e valorizzata (Ferner et al, 2010). Un'ipotesi da approfondire è se prevedere a monte la valutazione del livello di *novelty* e poi applicare i criteri di valore.

Il panel 1 ha poi proposto che, in presenza di innovatività piena, il farmaco nuovo possa entrare sul mercato rapidamente, non solo per quanto già previsto dalla normativa (accesso immediato, almeno formalmente, ai mercati regionali) ma anche prevedendo che la negoziazione di P&R da parte del Comitato prezzi e rimborso (Cpr) sia effettuata sulla base di criteri semplici e condivisi. Successivamente, a tempi predefiniti e concordati con l'azienda, secondo il panel 1 andrebbe verificato nella pratica clinica se il farmaco ha comportato reali benefici per i pazienti (conferma dell'innovatività).

Delle indicazioni specifiche sono emerse poi su tempistica e priorità relativa dei criteri di valutazione dell'innovatività. Il bisogno terapeutico dovrebbe essere identificato, secondo gli esperti, a priori, in modo indipendente rispetto al farmaco in valutazione (ad esempio, sulla base di evidenze epidemiologiche nazionali) e considerando anche la prospettiva del paziente. Questo obiettivo potrebbe essere sviluppato nel medio termine, senza bloccare nel frattempo rimborsabilità e contrattazione, valutando le patologie da esaminare sulla base di un processo di *horizon scanning*. Nella valutazione di ogni farmaco, andrebbe poi rivista la gerarchia di impiego dei criteri e riconosciuto un ruolo prioritario alla qualità delle prove. La valutazione della qualità delle evidenze disponibili dovrebbe infatti rappresentare, secondo il panel 1, il primo step di valutazione (eventualmente successivo alla *novelty*), prima di procedere alla valutazione completa del valore di un farmaco. La qualità delle prove dovrebbe essere valutata da un soggetto esterno indipendente, accreditato e certificato, facendo eventualmente riferimento ad iniziative europee di *assessment* (ad esempio, *joint assessment* di EUnetHTA o, in futuro, eventuale *joint clinical assessment* a livello europeo). Un metodo accreditato e certificato di valutazione della qualità delle prove potrà, tra gli altri aspetti, consentire una valutazione più omogenea o evitare errori metodologici.

Secondo il panel 1, andrebbe definito, per ogni area terapeutica, cosa si intenda tecnicamente per valore terapeutico aggiunto e quale sia la misura dell'effetto minimo ricercato. È stata quindi auspicata la costituzione di tavoli di lavoro che includano sia partecipanti tecnici sia partecipanti laici che possano fornire un supporto strutturato alla Cts.

Il panel 1 ha suggerito di considerare, nella valutazione del valore, anche i *Patient reported outcome* (Pro) o altri elementi legati alla preferenza del paziente, purché i dati siano validi, affidabili, interpretabili e generalizzabili, condizione rara negli attuali studi clinici presenti nei dossier registrativi.

Gli esperti del panel 1 hanno poi espresso alcune aspettative funzionali alla valutazione dell'innovatività e del valore (e, quindi, successivamente alla negoziazione di P&R), ovvero:

- che vengano definite linee-guida per l'identificazione del/i comparatore/i, per rendere più prevedibile o ripetibile l'esercizio comparativo;
- che venga prevista una presenza più importante di clinici nella Cts o che vengano coinvolti clinici in tavoli tecnici di supporto alla valutazione da parte della Cts.

In definitiva il panel 1 di esperti ha proposto per ogni farmaco destinato a patologie ad alto bisogno

terapeutico (predeterminato) un processo che si basi sui seguenti *step*:

- valutazione di altri elementi del valore (valore terapeutico aggiunto, qualità delle prove);
- eventuale riconoscimento dell'innovatività (se è soddisfatto il principio di *novelty* opportunamente classificato, considerando anche il beneficio per il paziente);
- conferma di valore ed innovatività (valutazione del farmaco nella pratica clinica).

### 3. Dossier Prezzo e rimborso (P&R) (panel 2)

In Italia, la negoziazione di P&R (e di altre condizioni di accesso) dei farmaci è gestita da Aifa, con il supporto di due commissioni i cui membri vengono nominati dal governo centrale (Ministero della salute e Ministero dell'economia e delle finanze) e dalle regioni: Cts e Cpr. A seguito dell'approvazione (in prevalenza centralizzata) del farmaco, le imprese sottomettono, per la negoziazione simultanea di P&R, un dossier strutturato sulla base di quanto specificato dalla delibera Cipe 3/2001. Le informazioni più rilevanti sono rappresentate dalla rilevanza del *target* terapeutico, dalla presenza di alternative terapeutiche per la stessa indicazione, dal livello di bisogno soddisfatto, dal beneficio incrementale su *endpoint* clinici rilevanti e dall'impatto a tre anni sulla spesa farmaceutica sostenuta dal Ssn. In linea di principio una valutazione di costo-efficacia è richiesta per i farmaci per malattie orfane di trattamento e fortemente innovativi rispetto a quanto esistente, ma non è chiaramente definito il ruolo svolto da tale analisi nella valutazione della coerenza tra premio di prezzo richiesto e benefici incrementali (Jommi e Minghetti, 2015; Panteli et al, 2016). Le valutazioni di impatto sulla spesa sanitaria e non sanitaria sono condizionate dalla presenza di tetti sulla spesa farmaceutica, che limitano l'interesse nel processo negoziale per i costi potenzialmente evitati grazie ai nuovi farmaci. Viene infatti privilegiata dal Cpr l'analisi comparativa dei costi della sola terapia farmacologica rispetto a terapie già esistenti e una valutazione di impatto sulla spesa complessiva per farmaci (popolazione *target*, quote di mercato previste per il farmaco oggetto di negoziazione e farmaci per la stessa indicazione terapeutica). Per quanto la delibera Cipe 3/2001 abbia rappresentato un documento di grande innovatività nel contesto europeo, per la sua capacità di integrare diversi aspetti che caratterizzano il valore di un farmaco, la sostanziale assenza di linee guida esplicite sugli aspetti più critici (definizione del comparatore, rilevanza degli *endpoint*) ha aumentato il rischio di discrezionalità nel-

le modalità di sottomissione e analisi dei dossier e una bassa riproducibilità del processo negoziale. La mancata pubblicazione (se non per i farmaci per i quali viene richiesta l'innovatività) di documenti che esprimano il giudizio di Cts sul valore aggiunto del farmaco, non ha consentito, a differenza di quanto avviene ad esempio in Germania (Theidel e von der Schulenburg, 2016; Lauenroth e Stargardt, 2017), di analizzare la correlazione tra valore aggiunto e premio di prezzo. Le evidenze sul processo negoziale sono limitate ai tempi necessari per gestirlo (Lidonnici et al, 2018; Villa et al, 2018) e ai fattori predittivi della differenza tra prezzo richiesto dalle imprese e prezzo effettivamente negoziato (Villa et al, 2019).

Si osserva che, successivamente al lavoro del panel (1 agosto 2019), il Ministero della salute ha pubblicato sul proprio sito l'atteso decreto ministeriale (Ministero della salute di concerto con Economia e finanze) di revisione del sistema di negoziazione dei prezzi, decreto non ancora pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* (<http://www.salute.gov.it>, ultima data di accesso 30 agosto 2019), cui dovrebbe seguire (a 30 giorni dalla pubblicazione sulla *Gazzetta Ufficiale*) una determinazione del direttore generale dell'Aifa contenente il nuovo schema di Dossier di P&R. Le novità di tale decreto non sono molte e possono essere ricondotte:

- a un'estensione della negoziazione dei prezzi anche ai farmaci da inserire nella Lista 648 (farmaci rimborsati fuori indicazione approvata) e, per esigenze di salute pubblica (e con procedure semplificate), a specifiche categorie di medicinali di fascia C (non rimborsati) e Cnn (con P&R in fase di negoziazione);
- alla necessità di fornire stime dei costi-terapia rispetto ai comparatori attivi (e non semplicemente dei costi per unità posologica/dose definita giornaliera);
- ad un maggiore accento sul valore terapeutico aggiunto (con eventuale possibilità di organizzare uno *scoping meeting* tra gli uffici Aifa competenti e l'azienda farmaceutica) e sul legame tra costo incrementale e valore terapeutico aggiunto, nonché la previsione di un esito negativo della negoziazione se, a fronte di un valore clinico comparabile, l'azienda richieda un prezzo che determina un costo terapia maggiore dei comparatori attivi esistenti;
- alla dichiarata utilità di valutazioni economiche e di stime sui costi di ricerca, sviluppo e produzione in assenza di comparatori attivi per il farmaco;
- alla richiesta di fornire dati su incentivi pubblici ricevuti per programmi di ricerca e sviluppo;
- ad una durata massima della negoziazione di 180

giorni (rispetto ai 90 previsti dalla delibera Cipe 3/2001).

Il lavoro del panel 2 è partito dall'analisi degli approcci disponibili per la definizione del prezzo:

- prezzo in base al costo di produzione, caso limitato solamente ai prodotti maturi, per i quali viene richiesto un incremento di prezzo a causa di aumenti di costo della/e materia/e prima/e e/o del processo produttivo. Su questo tema, di interesse marginale, il panel 2 non ha fatto ulteriori approfondimenti, rimandando al panel 3 che ha affrontato il tema della rinegoziazione dei prezzi, ricordando però che quando i costi di produzione diventano non sostenibili perché il prezzo è troppo basso, si possono verificare fenomeni di carenze sul mercato;
- prezzo di riferimento, valido per prodotti che si affiancano a specialità analoghe già presenti sul mercato, per i quali talvolta anche la stessa impresa produttrice non riconosce un valore terapeutico aggiunto;
- *value-based pricing*, per prodotti nuovi (o per nuove indicazioni), caratterizzati da valore terapeutico aggiunto o che coprono bisogni terapeutici non soddisfatti.

Sotto il profilo della procedura da adottare, il panel 2 ha identificato alcuni elementi chiave. In primo luogo, la procedura dovrebbe essere differenziata in funzione del modello di *pricing* utilizzato. Per la seconda tipologia di *pricing* è stata auspicata una procedura semplificata e più rapida, che preveda un impegno ridotto da parte delle commissioni e degli uffici di Aifa, con conseguente lancio rapido del prodotto sul mercato, per lasciare spazio al processo di definizione di prezzo della categoria *value-based pricing*. È stata poi sottolineata l'importanza di rafforzare il collegamento e l'interazione tra Cts e Cpr, indispensabile per adottare un approccio *value-based*: in particolare, secondo il panel 2, il Cpr deve essere messo a conoscenza degli aspetti essenziali della valutazione effettuata dalla Cts (identificazione del/dei comparatore/i, *unmet clinical need*, livello di qualità delle prove), aspetto che viene parzialmente previsto dal nuovo decreto sui prezzi. Gli esperti hanno poi suggerito l'importanza di rafforzare la trasparenza delle valutazioni effettuate dalle commissioni e dagli uffici, in particolare dall'ufficio Hta, sia in generale, sia nei confronti delle imprese, con vantaggi in termini di ottimizzazione dei tempi. Il panel 2 ha sottolineato come il Dossier P&R venga inizialmente valutato dall'Ufficio Hta, che poi lo trasferisce a Cts e Cpr, in un processo che rimane interno all'Aifa, fintantoché l'impresa non viene chiamata in audizione. Fino a quel momento l'impresa farmaceutica è all'o-

scuro delle valutazioni realizzate all'interno di Aifa. Su questo aspetto gli esperti hanno suggerito di dare all'impresa un'informazione puntuale sulle valutazioni effettuate dall'ufficio Hta: questo, nell'opinione del panel 2, renderebbe il processo più snello, in quanto le eventuali controdeduzioni dell'impresa potrebbero essere valutate dalle commissioni più precocemente e non solo al momento (più tardivo) dell'audizione. Inoltre, l'impresa sarebbe in grado di fornire informazioni più puntuali, che rispondano alle criticità evidenziate nel Dossier di P&R, ponendo le commissioni nella condizione di condividere tempestivamente le informazioni più pertinenti.

Con riferimento invece ai domini utilizzati nella negoziazione di P&R, il panel 2 ha evidenziato come il Dossier P&R dovrebbe essere diverso in funzione della categoria di appartenenza del farmaco, con contenuti modulabili. Nel caso di determinazione dei prezzi sulla base del valore, il panel ha suggerito di fare riferimento diretto ai criteri adottati dalla Cts per la definizione dell'innovatività, che dovrebbero essere: applicati a tutte le nuove molecole/indicazioni più propriamente come 'valore' (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto, qualità delle prove/robustezza degli studi; cfr. *supra*); integrati da altri criteri, tra cui, secondo il panel 2, assume particolare rilevanza l'impatto organizzativo sul sistema sanitario, che può essere analizzato a livello nazionale, regionale o di singola azienda sanitaria; valutati nella prospettiva anche del paziente, attraverso la raccolta di evidenze specifiche.

Nello specifico per la determinazione del *reference price* il panel 2 ha ritenuto preferibile un approccio basato sul prezzo medio ponderato del mercato, che tenga conto del prezzo di tutti i farmaci analoghi (es. originatore e biosimilari), ponderato per le quantità, rispetto all'uso del prezzo del farmaco a minor costo presente sul mercato. In ogni caso, si è rilevato come sia di fondamentale importanza fare chiarezza e trasparenza sul comparatore di prezzo e sulla metodologia di calcolo scelti dal Cpr.

Per i farmaci prezzati sulla base del valore incrementale, il panel 2 si è espresso a favore di un modello assimilabile a quello francese, intermedio tra una valutazione meramente 'matematica' (o deterministica) e una scelta 'totalmente deliberativa' (cioè collegata ad una valutazione discrezionale espressa dalle commissioni sulla base degli elementi di giudizio sul valore forniti) con l'assegnazione del prezzo sulla base di fasce di valore. I criteri di valutazione richiamati sono i tre adottati per la definizione dell'innovatività, ai quali andrebbero aggiunti, precisando il ruolo di Cts e Cpr nella valutazione delle evidenze prodotte dalle imprese:

- il costo per Qaly (*Quality adjusted life years*), utile in generale quando esiste un differenziale di

efficacia rispetto alle alternative disponibili sul mercato e, in particolare, quando tale differenziale è importante;

- la dimensione dell'impatto del farmaco sul budget Ssn e quindi le implicazioni economiche sull'intero Ssn (non solo sulla spesa per farmaci);
- l'impatto indotto dal costo del farmaco sulla spesa farmaceutica, in quanto Aifa deve tener conto in modo specifico della spesa per farmaci;
- la dimensione dell'impatto sugli aspetti organizzativi del Ssn ed eventuali elementi legati alla prospettiva del paziente (cfr. *supra*).

Con riferimento infine ai Mea (*Managed entry agreement*), ovvero agli accordi di P&R condizionati all'esito clinico o agli effetti finanziari del farmaco (Jommi, 2018), alcuni membri del panel 2, pur valutando positivamente il ruolo che hanno avuto nella gestione dell'accesso al farmaco, hanno espresso una valutazione critica sull'implementazione dei *Payment by result* (*payback* da parte delle imprese in caso di mancata risposta del singolo paziente, Pbr), in quanto: più complessi e costosi in termini di impegno di risorse rispetto a quelli finanziari (*cost-sharing* e accordi prezzo/volume); identificano una soglia di incertezza di efficacia del farmaco, che avrebbe dovuto essere già stata catturata nel criterio legato alla qualità delle prove cliniche. Il panel ha comunque rimandato alle indicazioni del panel 4 che aveva tale tema come oggetto specifico di discussione.

#### 4. La rinegoziazione delle condizioni di accesso (panel 3)

La delibera Cipe 3/2001 prevede che il prezzo negoziato sia valido per un periodo di 24 mesi, fatte salve le diverse clausole contrattuali, e che il contratto venga rinnovato automaticamente alla scadenza se una delle parti non abbia inviato all'altra, almeno 90 giorni prima della scadenza naturale del contratto, una proposta di modifica delle condizioni negoziate. La delibera prevede anche che, se sopravvivono modifiche delle indicazioni terapeutiche e/o della posologia, tali da far prevedere un incremento del livello di utilizzazione del farmaco, Aifa o l'impresa possano riaprire la procedura negoziale anche prima della scadenza del periodo previsto.

Riguardo al primo punto, la legge 145/2018 ha invece previsto che l'Aifa possa riavviare le procedure negoziali per riconsiderare le condizioni dell'accordo in essere anche prima della sua scadenza, nel caso in cui intervengano *medio tempore* variazioni del mercato tali da far prevedere un incremento del livello di utilizzo del medicinale ovvero da configurare un rapporto costo/terapia sfavorevole ri-

petto alle alternative presenti nel prontuario farmaceutico nazionale (anche se non viene approvata una nuova indicazione o una nuova posologia).

Il recente decreto ministeriale prevede una riduzione dei tempi per fare pervenire la proposta di modifica delle condizioni negoziali da 90 a 60 giorni prima della scadenza del contratto ed introduce la possibilità di procedere a un aumento di prezzo, per casi eccezionali e comunque per farmaci a basso costo, per i quali si presentino oggettive difficoltà di reperire materie prime, o in cui sia adeguatamente dimostrata l'impossibilità di rimanere sul mercato alle condizioni stabilite per aumenti dei costi produttivi sulla base di documentate evidenze oggettive. Viene quindi ripreso quanto suggerito dal panel 2, ma non vengono previste altre situazioni in cui la rinegoziazione possa portare ad un aumento di prezzo.

Non esistono evidenze su frequenza ed esiti delle rinegoziazioni, se non, in generale, una riduzione di prezzi in caso di estensione di indicazioni. Per molti farmaci in Italia vengano previsti registri (179 registri al 31 dicembre 2018, Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali, 2019), con schede di eleggibilità e di esito/*follow-up*. Qualora la Cts ravvisi la necessità di eliminare, dopo alcuni anni di uso, il registro, le condizioni di accesso del farmaco vengono rinegoziate ed è consuetudine rivederne il prezzo anche in funzione del valore economico originato dai Mea. Non ci sono però evidenze pubbliche sul ruolo effettivo dei dati di registro sulla rinegoziazione di prezzo.

Anche gli esperti del panel 3, discutendo del tema della rinegoziazione delle condizioni di accesso, hanno affrontato, analogamente ai precedenti, aspetti di processo e di evidenza a supporto del processo.

In primo luogo, è stato richiamato come la normativa attuale preveda che, in considerazione di mutate condizioni di mercato, gli accordi possano essere rivisti anche prima della scadenza naturale del contratto e anche in assenza di estensioni di indicazioni e/o lancio di nuove formulazioni. Su questo aspetto il panel 3 ha suggerito di identificare le casistiche cui fare riferimento in modo da prevedere e/o oggettivare al meglio i casi di in cui la rinegoziazione anticipata è opportuna o percorribile, e di definire una durata minima di validità degli accordi (es. un anno) in modo da consentire una programmazione sufficientemente certa, seppur con un orizzonte temporale breve, modificando in tale senso la normativa prevista (l. 145/2018). Il panel 3 ha anche osservato che le rinegoziazioni, oltre al caso specifico di nuove evidenze per il singolo farmaco, possano essere effettuate per categoria terapeutica. A questo proposito è stato ricordato l'esempio recente della rinegoziazione per la categoria dei Nao (Nuovi anticoagulanti orali). È stato tuttavia rilevato come ci possano

essere delle difficoltà procedurali nel portare avanti rinegoziazioni per aree terapeutiche, che vedono coinvolti più farmaci e imprese. Alcuni componenti del panel hanno comunque evidenziato come si tratti di approcci che andrebbero ulteriormente sviluppati, date le potenziali ricadute positive sul Ssn. Il panel 3 ha osservato come la rinegoziazione possa prevedere un aumento di prezzo, secondo percorsi prefissati ed oggettivi:

- nel caso di farmaci a basso costo e in relazione ad aumenti di costo di materie prime, al fine di evitare carenze produttive che porterebbero a problemi di accesso alle terapie e all'aumento dell'uso di farmaci analoghi a prezzi più alti; come già ricordato questo è l'unico caso in cui il nuovo decreto ministeriale prevede la possibilità di aumentare i prezzi in sede di rinegoziazione (cfr. *supra*);
- nel caso di nuove evidenze scientifiche che mostrino un valore terapeutico aggiunto. Il panel 3 ha però evidenziato come sia necessario predefinire a) quando vi sia un valore terapeutico aggiunto; b) con quale metodologia determinarlo; c) come tali evidenze possano integrare quelle già disponibili nella prima negoziazione. Il panel 3 ha infatti osservato che se da un lato un medicinale potrebbe dimostrarsi più efficace e sicuro rispetto al momento dell'immissione in commercio, dall'altro andrebbe fatta una valutazione complessiva anche rispetto ad altri farmaci della stessa area terapeutica, che a questo punto risulterebbero meno efficaci rispetto alle alternative disponibili. Per questi ultimi andrebbero prese decisioni, quali limitazioni d'uso o esclusione alla rimborsabilità, o revisione delle condizioni negoziali.

Secondo il panel 3 le rinegoziazioni (e il materiale da produrre per le stesse) dovrebbero essere modulate in base alle caratteristiche del prodotto (ad esempio, farmaci innovativi, farmaci per malattie rare), all'area terapeutica e alle ricadute sul sistema sanitario, in relazione alle alternative disponibili, promuovendo una logica che vada oltre l'*one-fits-for-all*. Il panel 3 ha infine sottolineato come, in caso di rinegoziazione sulla base di nuove evidenze di rischio/beneficio, sia necessario il coinvolgimento della Cts.

Con riferimento invece alle evidenze, gli esperti hanno osservato come i dati raccolti dai registri presentino problematicità per l'utilizzo ai fini della rinegoziazione, anche se non è sempre chiaro se tali difficoltà siano da ascrivere alla natura del dato stesso (ad esempio, incompletezza delle informazioni sull'esito) o alla compilazione non omogenea sul territorio. Il panel 3 ha però evidenziato come questi

dati avrebbero enormi potenzialità se venissero soddisfatte determinate condizioni: tempestività, qualità, sistemi informativi di supporto, integrazioni con altri sistemi gestionali, ritorno del dato in modalità aggregata a chi si è impegnato a compilare i registri.

Le rinegoziazioni dovrebbero tenere conto di:

- nuove evidenze scientifiche sul medicinale (cfr. *supra*);
- nuovi contesti di mercato, a seguito della presenza di nuovi prodotti, nuovi prezzi, scadenze brevettuali (generici o biosimilari), prezzi effettivi di acquisto e, possibilmente, anche tendenze future previste (*horizon scanning*). A questo proposito è stato rilevato come le eventuali scadenze brevettuali dovrebbero impattare sulla rinegoziazione dei prezzi solo sui farmaci a rischio/beneficio sovrapponibile a quello del farmaco a brevetto scaduto e non anche a quelli per lo stesso *target* ma a valore terapeutico aggiunto;
- dati di *Real world* (Rwd).

Con riferimento ai Rwd il panel 3 ha osservato come siano potenzialmente molto utili, a patto che tali dati si traducano in evidenza, ovvero che vengano prodotti con metodi rigorosi, suggeriti dalle comunità scientifiche e professionali. Gli esperti hanno anche raccomandato che le istituzioni pubbliche siano maggiormente esplicite sulle aspettative rispetto all'utilizzo di Rwd.

Il panel 3 ha anche evocato l'uso di Mea del tipo *Coverage with evidence development* (Ced), ovvero studi osservazionali *post marketing*, rilevando come possa essere utile programmare e concordare, in sede di prima negoziazione, studi di *Real world evidence* da sviluppare *ad hoc* per la futura rinegoziazione. Su questo aspetto però il panel 3 ha fatto presente che molto spesso due anni non sono sufficienti per produrre evidenze adeguate. Infatti, dopo la prima negoziazione, sottratti i tempi di pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* della determina, di introduzione sul mercato del prodotto anche a livello regionale, quelli rimanenti per raccogliere ed elaborare i dati risulterebbero assai ridotti. Il panel 3 ha raccomandato quindi di progettare questi studi su *time frame* più ampi.

Infine, il panel 3 ha sottolineato come possa essere di grande utilità una valutazione *ex-post* dell'impatto dei Mea, per promuovere un dibattito maggiormente informato su pro e contro di tali accordi.

## 5. La gestione di alcuni casi specifici di complessità negoziale (panel 4)

L'ultimo gruppo ha affrontato alcune situazioni specifiche caratterizzate da una maggiore complessità

negoziale: a) farmaci caratterizzati da evidenze molto incerte al momento del lancio; b) accordi di rimborsabilità condizionata (Mea); c) terapie combinate; d) terapie cosiddette *one-shot*, con incremento immediato dei costi da una parte e benefici clinici e costi evitati grazie a tali benefici che si osservano nel lungo periodo dall'altra.

Con riferimento al primo aspetto, sono sempre più frequenti situazioni in cui farmaci vengano approvati con evidenze limitate o con indicatori di esito incerti, in relazione a procedure accelerate, per patologie a prevalenza bassa o molto incerta ed in assenza di ancoraggio per mancanza di *Standard of care* (Soc) (Evaluate pharma, 2019). L'incertezza sulle evidenze può essere gestita attraverso Mea. In Italia, più di altri paesi, la negoziazione di P&R è associata a Mea. Oltre a frequenti sconti sui prezzi ed accordi di natura finanziaria su tutti i pazienti (accordi prezzo-volume, tetti di spesa su prodotto) o sui singoli pazienti (tetti di spesa per singolo paziente trattato, copertura parziale o totale dei primi cicli di terapia da parte dell'industria), in ambito oncologico sono spesso stipulati accordi di Pbr che prevedono, da parte delle imprese, il *payback* della spesa sostenuta dal Ssn per i pazienti i cui trattamenti non sono andati a buon fine (cfr. *supra*). Secondo il rapporto dell'Osservatorio sull'impiego dei medicinali, gli accordi di Pbr hanno rappresentato nel 2018 più del 50% degli accordi stipulati a livello di singolo paziente (Pbr + accordi finanziari su singolo paziente), ma hanno generato solo poco più del 20% dei *payback* per tali accordi. In generale, poi, gli accordi stipulati su singoli pazienti hanno generato effetti trascurabili rispetto a sconti e Mea finanziari applicati a tutti i pazienti (Osservatorio farmaci, 2018).

### 5.1. P&R per farmaci ad evidenza incerta

Con riferimento alle situazioni di incertezza sulle evidenze disponibili, il panel 4 ha osservato come tale incertezza riguardi spesso farmaci che hanno ottenuto designazione orfana o per malattie rare, o anche patologie oncologiche in cui vengano identificati specifici difetti genetici che le rendono rare. In queste situazioni Cts è chiamata a valutare un nuovo farmaco che può avere risultati rilevanti ma supportati da evidenze deboli.

Per questi il panel 4 di esperti ha proposto un modello di accesso che (figura 1):

- preveda 6-12 mesi prima della negoziazione, un *early dialogue* tra azienda e Cts per discutere la strategia di sottomissione e, eventualmente, la pianificazione di raccolta di dati integrativi;
- l'*early dialogue* possa esitare in una successiva rimborsabilità con accordo Mea di tipo Ced, ovvero basato su studi osservazionali *post-marke-*

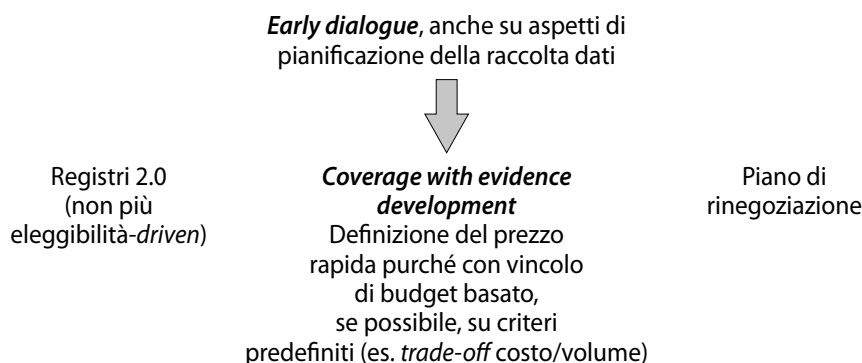


Figura 1 - Il modello di accesso proposto dal panel 4 per i farmaci ad elevata incertezza su evidenze disponibili al lancio.

ting finalizzati a valutare l'effetto reale del farmaco. Si tratta di una tipologia di Mea non ancora sperimentata in Italia, che invece si è avvalsa in ambito oncologico di accordi che prevedono la pre-definizione di criteri di valutazione della risposta del paziente, di tempi negoziati di rivalutazione e di *pay-back* a carico delle imprese in caso di mancata risposta da parte del singolo paziente (Pbr, cfr. *supra*);

- preveda che le evidenze concordate vengano raccolte per tramite di registri. Tali registri, secondo il panel 4, non saranno più finalizzati solo alla valutazione dell'eleggibilità del paziente alla terapia ed all'eventuale *follow-up*, con raccolta dati specifica per l'applicazione dei Mea tradizionali (Pbr), ma saranno registri farmaci dedicati alla raccolta di dati di esito più completi finalizzati all'applicazione dei Ced (registri 2.0). La durata degli accordi di Ced, secondo il panel 4, deve essere chiara e predefinita e la stipulazione di tali accordi dovrebbe considerare le raccomandazioni fornite dalla relativa *task force* dell'International society for pharmacoconomics and outcomes research (Ispor) (Garrison et al, 2013).

Gli esperti del panel 4 hanno proposto che il prezzo di accesso al mercato, per farmaci per i quali sarà richiesto un piano di sviluppo di nuove evidenze, sia definito secondo criteri semplici e condivisi e che, nella definizione di tali prezzi, possano essere considerati tetti di spesa a salvaguardia del pagatore e prezzi unitari che tengano conto dei volumi attesi di vendita. In questa fase (ancora preliminare di valuta-

zione) il panel 4 ha suggerito che venga coinvolto con modalità semplificata il Cpr. Al termine della fase dell'accordo di Ced e con la disponibilità delle evidenze richieste dalla Cts, il panel 4 ha previsto che possa iniziare la fase di negoziazione vera e propria, con coinvolgimento strutturato del Cpr, fase che potrà comportare, a seconda del livello di incertezza ancora presente, una revisione del prezzo o meccanismi Mea tradizionali.

### 5.2 Mea

Il panel 4 di esperti si è espresso favorevolmente sul mantenimento dei Mea con un mix tra accordi finanziari (con vincoli di budget basati su criteri predefiniti), accordi *outcome-based* tradizionali e, nei casi specificati al punto 5.1, di Ced.

Il panel 4 ha espresso l'opportunità di mantenere la confidenzialità degli accordi, nei limiti in cui le norme vigenti lo consentono, e di mantenere la trasparenza piena degli accordi a livello inter-istituzionale nel contesto del Ssn e dei Servizi sanitari regionali (Ssr), anche di quelli prezzo/volume.

Infine, il panel 4 ha raccomandato che vi sia piena trasparenza sulle modalità di impiego da parte delle regioni dei *payback* generati da accordi finanziari (e da sfondamento dei tetti di spesa) e sull'allocazione di tali *payback* alle aziende sanitarie.

### 5.3 Terapie combinate

Il panel 4 ha espresso alcune raccomandazioni per la valutazione e negoziazione di P&R delle terapie di combinazione, considerando che le problema-



ticità più rilevanti derivano dalla combinazione di due (o più farmaci) entrambi ad elevato costo unitario e commercializzati da imprese diverse.

Secondo il panel 4 i criteri di valutazione del valore di una combinazione non devono differire da quelli di altri farmaci; in altri termini, le combinazioni non rappresentano un valore o disvalore in sé e per sé, se non per gli effetti che producono in termini di beneficio, rischio e costo.

Il panel 4 ha sottolineato l'importanza di prevedere piani di sviluppo clinico che consentano di identificare il contributo delle combinazioni rispetto alle monoterapie, laddove possibile.

Nel caso ci siano i presupposti per il riconoscimento dell'innovatività, questa dovrà essere attribuita, secondo il panel 4, al farmaco nuovo.

Il panel 4 ha poi sottolineato l'importanza di utilizzare appieno (e in coerenza con quanto suggerito dal panel 3) i margini di flessibilità recentemente introdotti a livello normativo (l. 145/2018), considerando che il 'vecchio' farmaco gode dei vantaggi della combinazione (possibile incremento dei pazienti in trattamento; aumento dell'esposizione a trattamento se la combinazione produce un incremento dei benefici e/o una riduzione degli effetti collaterali). Il panel 4 ha quindi considerato opportuno che avvenga una rinegoziazione delle condizioni di accesso del farmaco 'vecchio' e già presente sul mercato in base (anche) all'incremento atteso di mercato e per poter applicare un approccio di premio di prezzo *value-based* (come suggerito dal panel 2) al nuovo combinato con il vecchio, rispetto al vecchio.

#### 5.4 Terapie *one-shot*

Il panel 4 ha sottolineato come le terapie cosiddette '*one-shot*', rappresentino, rispetto alle altre (terapie croniche o terapie somministrate per un certo intervallo temporale) una potenziale sfida per il Ssn, in quanto generano effetti importanti sui costi nel breve periodo e benefici (e costi evitati) nel medio-lungo periodo, in relazione alla loro efficacia. La valutazione di costi incrementali ed evitati presenta, secondo il panel 4, quattro problematicità:

- il profilo temporale: incremento di costo immediato e costi evitati in futuro;
- la circostanza che il costo incrementale sia certo ed i costi evitati siano incerti;
- il fatto che al costo incrementale corrisponda una spesa incrementale, mentre i costi evitati generano una variazione di spesa riferita ai soli costi variabili (ovvero ai soli costi incrementali generati dall'evento evitato);
- la circostanza che costi incrementali ed evitati insistono su 'silos' diversi (spesa farmaceutica e spesa per altre prestazioni a carico del Ssn).

In termini generali, il panel 4 ha raccomandato, nella valutazione dei costi incrementali ed evitabili o evitati di cercare il più possibile di superare la logica silos e di valutare il saldo netto dei costi adottando sia una prospettiva economica (costi) sia una prospettiva finanziaria (spesa), scontando opportunamente i costi evitati in futuro (soprattutto se di lungo periodo) e, ovviamente, incorporando nell'analisi le probabilità di evento futuro che generano un costo evitato.

Secondo il panel 4 in termini generali, e quindi anche per le terapie *one-shot*, non dovrebbero essere fatte eccezioni al principio di prezzo basato sul valore e sulla sostenibilità (cfr. *supra*): qualora tali terapie producano importanti benefici ed il *target* di popolazione non sia particolarmente elevato ci deve essere la disponibilità a pagare da parte del Ssn anche prezzi elevati.

Nello specifico, qualora tali terapie presentino elevati livelli di incertezza, rientrano nella tipologia 5.1 (cfr. *supra*).

Qualora i costi delle terapie siano considerati eccessivamente onerosi, il panel 4 ha proposto di investigare la possibilità di rateizzarli in più anni, integrando con eventuali accordi di interruzione del pagamento in caso di mancata risposta del paziente (Mea tradizionali o innovativi nel caso di riconduzione a tipologia 5.1) se l'effetto (o la persistenza dell'effetto) può essere valutato nel breve periodo. La rateizzazione, al di là della volontà contrattuale delle parti, richiede però, secondo il panel 4, una verifica di praticabilità sotto il profilo contabile, in quanto trasformerebbe una spesa corrente per beni di consumo in un investimento.

## 6. Osservazioni conclusive

Il presente documento sintetizza i risultati di panel multidisciplinari e *multistakeholder* su quattro tematiche di rilievo per l'accesso dei farmaci: richiesta di innovatività, negoziazione di P&R, rinegoziazione delle condizioni di accesso al mercato e situazioni complesse sotto il profilo negoziale (farmaci ad elevata incertezza su efficacia e sicurezza, accordi di rimborso condizionato, terapie combinate, terapie *one-shot*).

In generale, la valutazione del sistema di accesso dei farmaci nel Ssn da parte degli esperti è sostanzialmente positiva, almeno per quanto viene formalmente previsto. I gruppi di lavoro hanno quindi fornito raccomandazioni che vanno nella direzione di correttivi al sistema di accesso e non di un suo cambiamento radicale.

Una richiesta comune ai gruppi di lavoro è di estendere la valutazione di innovatività a tutti i nuo-

vi farmaci e indicazioni di farmaci esistenti, con una definizione preliminare (indipendente dalla negoziazione specifica) dell'*unmet need*, ai fini non solo dell'identificazione dei farmaci 'innovativi', con i relativi benefici in termini di accesso (fondi dedicati, mancata applicazione dello sconto del 5%+5%, accesso immediato ai mercati regionali), ma anche della negoziazione di P&R. Ciò determinerebbe un sistema più strutturato e trasparente che legni valore a premio di prezzo, senza rinunciare all'approccio multi-attributo nella valutazione del valore ed a margini di flessibilità necessari nelle negoziazioni di P&R di farmaci. A questo si aggiunge la richiesta di un processo snello e rapido nella negoziazione del prezzo di farmaci che non presentano valore aggiunto rispetto a quelli già esistenti sul mercato, per evitare inutili barriere all'accesso di tali prodotti e con la definizione di prezzi di riferimento come media ponderata dei prezzi per i farmaci esistenti sul mercato.

Un secondo elemento è la richiesta di una maggiore interazione tra Aifa ed imprese nella negoziazione delle condizioni di accesso, con riferimento in particolare alla fase tra la sottomissione del Dossier e la negoziazione del prezzo, ed una maggiore interazione tra Cts e Cpr, che deriverebbe naturalmente da un legame più stretto tra valutazione del valore e negoziazione del prezzo.

Un'altra richiesta dei panel è quella di una semplificazione del processo negoziale non solo per quanto già citato rispetto alla negoziazione del prezzo dei farmaci senza valore aggiunto, ma anche con riferimento alle dimensioni della valutazione del valore/innovatività. Tale semplificazione dovrebbe portare ad una pre-valutazione (e aggiornamento della valutazione) del livello di *unmet need*, indipendente dalla valutazione specifica del farmaco, e ad una esternalizzazione a soggetti accreditati della valutazione della qualità delle prove.

Con riferimento ai domini considerati nella negoziazione di P&R, si è espressa l'opportunità di mantenere un approccio multi-criterio con inclusione anche dei Pro e la considerazione dell'eventuale impatto organizzativo. Si è ritenuto che l'analisi di costo-efficacia rappresenti un utile strumento di supporto alla valutazione di coerenza tra prezzo e valore, soprattutto in presenza di valore terapeutico aggiunto importante.

Per quanto concerne i Mea *outcome-based* viene riconosciuta la loro utilità, e la possibilità di estendere l'applicazione ai Ced (con studi osservazionali *ad hoc*) ad integrazione degli attuali accordi di Pbr. Approcci di tipo Ced andrebbero considerati non solo nei casi in cui il Pbr non sia praticabile (terapie croniche o farmaci per i quali la valutazione di efficacia è complessa e non riconducibile ad un solo parame-

tro), ma anche in quelli in cui le evidenze sul profilo di rischio-beneficio del farmaco sono molto incerte al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per questi ultimi la rapidità di accesso da una parte e l'esigenza di avere maggiori dati dall'altra sono infatti molto rilevanti. La valutazione positiva degli accordi *outcome-based* non è stata però unanime: alcuni esperti ne hanno sottolineato le difficoltà di gestione e hanno evocato l'opportunità di una loro semplificazione.

In generale è stata poi espressa l'esigenza di una maggiore trasparenza/riproducibilità del processo negoziale (anche attraverso una definizione strutturata dei comparatori attivi oggetto di confronto) e l'identificazione *ex ante* di criteri e modalità della rinegoziazione dei prezzi, in relazione ad evidenze solide di *real-life* ed alle modifiche del contesto di mercato, con una garanzia di durata minima del contratto iniziale di un anno.

Nel caso specifico delle terapie combinate e *one shot* gli esperti hanno sottolineato come la loro valutazione non debba differire da quella di altri farmaci, ma che esistano per entrambe delle specificità. Per le prime sarebbe importante prevedere piani di sviluppo clinico che consentano di identificare il contributo delle combinazioni sulle monoterapie, laddove possibile; nel caso ci siano i presupposti per il riconoscimento dell'innovatività e di un *premium price*, questi dovrebbero essere attribuiti al farmaco nuovo, salvo evidenze specifiche. Per le seconde, qualora i costi delle terapie siano considerati eccessivamente onerosi, si è suggerito di investigare la possibilità di rateizzarli in più anni, previa verifica di praticabilità sotto il profilo contabile, in quanto tale approccio trasformerebbe una spesa corrente per beni di consumo in una spesa di investimento.

Qualche mese dopo il seminario, è stato approvato il decreto ministeriale (Ministero salute di concerto con Economia e finanze) di revisione del sistema di negoziazione dei prezzi (cfr. *supra*). Tale decreto non è ancora stato pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* e, al momento della redazione del presente articolo, non ha avuto ancora l'approvazione degli organi competenti di controllo. Peraltro, non è noto se l'attuale governo confermerà il decreto. Il nuovo decreto, come già specificato, non altera in modo sostanziale l'attuale assetto del sistema negoziale. Per alcuni aspetti le osservazioni contenute nel presente documento sono coerenti con il decreto (coerenza tra valore terapeutico aggiunto e premio di prezzo, necessità di snellire il processo negoziale in assenza di valore terapeutico aggiunto, possibile aumento di prezzo per effetto di un aumento del costo di produzione). Per altri, il decreto introduce elementi non discussi nell'attuale documento, come l'insistenza sul ricorso a valutazioni di costi di ricerca, sviluppo e

produzione per la negoziazione dei prezzi; altri non del tutto allineati alle posizioni dei partecipanti ai panel, come la applicazione *strictu sensu* della legge 145/2018, che prevede di fatto la possibilità di una rinegoziazione continua delle condizioni di prezzo, la possibilità di un aumento di prezzo solo per prodotti maturi ed in presenza di aumenti dei costi e non invece nel caso di evidenze di efficacia *real world* più favorevoli rispetto agli studi sperimentali, il mancato richiamo agli indicatori di beneficio nella prospettiva del paziente. Su altri aspetti infine (processo negoziale, Mea, terapie *one-shot*, terapie combinate) il decreto non si pronuncia. Per altri ancora, come la prevista estensione della negoziazione dei prezzi (pur semplificata) anche ai farmaci da inserire nella Lista 648, il presente documento (e, in particolare quanto evidenziato dal panel 4) fornisce alcune indicazioni.

L'auspicio è che il documento possa rappresentare un utile spunto di riflessione per il futuro del sistema di negoziazione di P&R in Italia.

## Ringraziamenti

Si ringraziano i partecipanti ai quattro panel

### Panel 1

Giovanni Apolone, Fondazione Irccs Istituto nazionale dei tumori Giuliano Buzzetti, Dephaforum Srl  
 Pier Luigi Canonico, Università degli studi del Piemonte orientale  
 Pierfranco Conte, Università degli Studi di Padova e Istituto Oncologico Veneto  
 Roberto Florenzano, Tesaro  
 Anna Maria Marata, Area Farmaco, Regione Emilia Romagna  
 Elisa Martelli, Gilead  
 Michela Pantaleoni, AstraZeneca  
 Andrea Pitrelli, GlaxoSmithKline  
 Federico Spandonaro, Università degli studi di Roma Tor Vergata.

### Panel 2

Alessia Brigido, Janssen-Cilag  
 Francesca Caprari, Pierre-Fabre  
 Gianluigi Casadei, Independent advisor in sanità  
 Americo Cicchetti, Altens - Università Cattolica del Sacro Cuore  
 Paolo Di Rienzo, Bristol Myers-Squibb  
 Maurizio Giaracca, Dephaforum Srl  
 Edoardo Mannucci, Università degli studi di Firenze  
 Federica Parretta, AbbVie  
 Francesca Patarnello, AstraZeneca  
 Marco Ratti, Ipsen  
 Massimo Riccaboni, Imt School for advanced studies Lucca  
 Giovanna Scroccaro, Regione Veneto.

### Panel 3

Enrico Belviso, Astellas  
 Walter Canonica, Istituto clinico Humanitas  
 Giovanni Fattore, Università Bocconi  
 Walter Mei, Sanofi  
 Francesco Saverio Mennini, Università degli studi di Roma Tor Vergata  
 Renata Perego, Dephaforum Srl  
 Leonardo Perrone, AbbVie

Riccardo Samele, Bristol Myers-Squibb  
 Alessandra Sinibaldi, Janssen-Cilag  
 Francesca Tosolini, Regione autonoma Friuli-Venezia Giulia.

### Panel 4

Davide Croce, Liuc - Università Carlo Cattaneo  
 Francesco Damele, Sanofi  
 Claudio Jommi, Università Bocconi  
 Sandra Lanzi, Ipsen  
 Matteo Lenzi, Astellas  
 Silvia La Rosa, Tesaro  
 Andrea Messori, Estar Toscana  
 Vincenzo Palermo, Gilead  
 Mauro Patroncini, Dephaforum Srl  
 Francesco Perrone, Istituto nazionale dei tumori Irccs Fondazione G. Pascale  
 Lara Pippo, Csl Behring  
 Paolo Schincariol, Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste.

### Si ringraziano inoltre i relatori

Mike Drummond, University of York  
 Nello Martini, Fondazione ricerca e salute  
 Patrizia Popoli, Istituto superiore di sanità  
 Giuseppe Remuzzi, Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri Irccs  
 Massimo Scaccabarozzi, Farindustria  
 Tom Stargardt, Hamburg University

## Bibliografia

- Apolone G, Ardizzoni A, Buzzetti G et al (2019), Early access in oncology: why is it needed? *Global & Regional Health Technology Assessment*, 1-7.
- Evaluate Pharma (2019), Orphan drug report 2019. Disponibile online al seguente indirizzo: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-orphan-drug-report-2019>. Ultima consultazione ottobre 2019.
- Ferner RE, Hughes DA, Aronson JK (2010), Nice and new: appraising innovation. *BMJ*, 340: b5493.
- Garrison LP Jr, Towse A, Briggs A et al (2013), Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the Ispor good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health*, 16 (5): 703-19.
- Jommi C (2018), Managed entry agreements and high cost medicines (European perspective), in Zaheer-Ud-Din Babar (a cura di) (2018), *Equitable access to high-cost pharmaceuticals*, London, Springer, pp. 35-49.
- Jommi C, Minghetti P (2015), Pharmaceutical pricing policies in Italy, in Zaheer-Ud-Din Babar (a cura di), *Pharmaceutical prices in the 21st century*, London, Springer, pp. 131-151.
- Lauenroth VD, Stargardt T (2017), Pharmaceutical pricing in Germany: how is value determined within the scope of Amnög? *Value Health*, 20 (7): 927-935.
- Lidonnici D, Ronco V, Isernia M et al (2018), Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: analisi delle tempistiche di valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco, *Global & Regional Health Technology Assessment*, 1-9.
- Osservatorio farmaci, Cergas Bocconi (2018), Report 38. Disponibile online al seguente indirizzo: <http://www.cergas.unibocconi.eu/wps/wcm/connect/cdr/cergas/home/observatories/osfar>. Ultima consultazione ottobre 2019.
- Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali Aifa (2019), L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale

2018. Disponibile online al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/rapporti-osmed>. Ultima consultazione ottobre 2019.

- Panteli D, Arickx F, Cleemput I et al (2016), Pharmaceutical regulation in 15 european countries review, *Health Syst Transit*, 18 (5):1-122.
- Theidel U, von der Schulenburg JM (2016), Benefit assessment in Germany: implications for price discounts, *Health Econ Rev*, 6 (1): 33.
- Villa F, Jommi C, Genazzani A et al (2018), Accesso precoce al mercato: dalle approvazioni condizionate di Ema agli accordi negoziali particolari di Aifa, *Global & Regional Health Technology Assessment*: 1-10.
- Villa F, Tutone M, Altamura G et al (2019). Determinants of price negotiations for new drugs. The experience of the italian medicine agency, *Health Policy*, 123 (6): 595-600.

**Conflitto di interessi** Giovanni Apolone, Americo Cicchetti, Pierfranco Conte, Giovanni Fattore, Domenico Mantoan, Annamaria Marata, Paolo Schincariol, Giovanna Scroccaro, Francesca Tosolini, Giuliano Buzzetti: nessuno.

Claudio Jommi è responsabile scientifico dell'Osservatorio farmaci, Cergas Sda Bocconi, finanziato da 14 imprese farmaceutiche: Abbvie, AstraZeneca, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, Teva.

**Indirizzo per la corrispondenza**

Claudio Jommi, [claudio.jommi@unibocconi.it](mailto:claudio.jommi@unibocconi.it)

Ricevuto 25 settembre 2019; accettato 1 ottobre 2019.