

Manovra di governo della spesa farmaceutica sulla base dei raggruppamenti di medicinali terapeuticamente assimilabili e la rinegoziazione dei prezzi dei farmaci biotecnologici a brevetto scaduto: impatto economico della politica a livello nazionale e in ciascuna regione italiana

Public intervention on the governance of pharmaceutical expenditure performed through grouping of therapeutically similar medicines and by price renegotiation of off-patent biotechnology drugs: economic impact of policies at national level and for each Italian region

Pierluigi Russo^{1,2}, Luca Pani^{3,4}

Abstract

The economic impact of health policies and specifically of those in the pharmaceutical sector have a central role in monitoring the usefulness and effectiveness of medications. The objective of the present study was to verify the final result of such policies introduced in Italy by the Law Decree n. 78, June, 19th of 2015. In particular our analysis focuses on the real economic impact of price negotiations carried out on therapeutically similar medicines and on off-patent biotechnological drugs groups. The evaluation was performed using national and regional monitoring data, comparing the expected to the actual savings observed after the law entered into force. The expected savings were calculated considering the 2014 drug budget expenditure both at the national and regional level by Italian National Health Service (INHS).

The negotiation activity between AIFA and the pharmaceutical companies produced variable results depending on the regulatory status of the selected medicine (on- or off-patented products). Results show that, overall AIFA negotiation strategies determined savings higher than that expected generating a total of €405 million in annual reduction of phar-

maceutical expenditure, well above the target initially set. This figure was +37.2% than the expected saving, corresponding to an annual saved value of €90 million (equal to €270 million in the three-year period projected by the law). Among off-patents products, price reduction of proton pump inhibitors determined the greatest savings (€38.6 million), especially lansoprazole and omeprazole. While, among patented products (or of products not included in the AIFA list) the drugs active on respiratory system determined the greatest savings (in particular the association salmeterol plus fluticasone; €40.6 million). With regard to off-patent biotechnology products purchased by public hospitals and other health facilities, the actual annual saving amounted to €31.1 million, *i.e.* €7.7 million lower than expected. The analysis of Italian regions showed variable saving, with Emilia Romagna, Lazio, Piemonte, Puglia and Veneto getting higher economic benefits by AIFA negotiation with respect to other regions.

From the perspective of the Italian NHS, the financial impact of policies based on price negotiation performed during the 2015 drug contractual re-definition fostered an intense but useful competition among pharmaceutical companies, resulting in savings greater than expected.

Introduzione

Le problematiche relative alla sostenibilità della spesa sanitaria sono oggetto di diffusa attenzione e studio nei paesi sviluppati e, in particolare, in quelli come l'Italia, nei quali l'assistenza sanitaria assume un carattere universalistico [1]. Nell'ambito dell'assistenza sanitaria, i costi dell'assistenza farmaceutica in Italia sono oggetto, fin dal 2000, sia di un monitoraggio periodico da parte dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, sia di diversi interventi finalizzati al contenimento delle dinamiche della spesa farmaceutica [2].

¹ Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

² Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

³ Department of Psychiatry and Behavioural Sciences, University of Miami, USA

⁴ Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

Indirizzo per la corrispondenza:

Pierluigi Russo

e-mail: pierluigi.russo@unich.it; p.russo@aifa.gov.it

Il 2 luglio 2015, nell'ambito dell'intesa sancita tra Stato e Regioni, veniva raggiunto un accordo finalizzato a rivedere alcuni aspetti del Patto per la Salute 2014-2016 [3], emanando, laddove necessario, delle norme finalizzate a rendere più efficiente la spesa sanitaria, rideterminando (ovvero riducendo) contemporaneamente i livelli del finanziamento del SSN. L'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera (punto D) è uno degli ambiti nel quale sono state previste una serie di provvedimenti, finalizzati a ridurre la spesa farmaceutica a carico del SSN [3].

Successivamente il cosiddetto "Decreto Enti Locali" [4], in sede di conversione in legge, recepiva i termini dell'intesa sancita tra Stato e Regioni, fissando una serie di disposizioni in diversi ambiti dell'assistenza sanitaria. Nello specifico dell'assistenza farmaceutica, l'articolo 9-ter, commi 10 e 11, prevedeva disposizioni normative finalizzate a generare i risparmi sulla spesa farmaceutica che, unitamente alle disposizioni in altri ambiti, consentivano di attuare la richiesta riduzione del finanziamento del SSN di oltre 2 miliardi di euro.

In particolare, le disposizioni che prevedevano la riduzione della spesa farmaceutica trovano attuazione attraverso una serie di provvedimenti, nel complesso denominati "Manovra di settembre 2015", che si articolava su tre modalità di intervento:

1. Rinegoziazione del prezzo di rimborso dei medicinali per uso umano a carico del Servizio sanitario nazionale, nell'ambito di raggruppamenti di medicinali terapeutamente assimilabili [5]. Intervento che incide essenzialmente sull'assistenza convenzionata attraverso le farmacie territoriali aperte al pubblico con due modalità: riduzione del prezzo al pubblico dei medicinali o, in via alternativa, restituzione del controvalore della riduzione prevista dalla manovra, tramite *pay-back* diretto alle Regioni [6].

Norma di legge che modifica il Decreto Balduzzi: *1. Entro il 30 settembre 2015, l'AIFA conclude le procedure di rinegoziazione con le aziende farmaceutiche volte alla riduzione del prezzo di rimborso dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, nell'ambito di raggruppamenti di medicinali terapeutamente assimilabili, individuati sulla base dei dati relativi al 2014 dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali OSMED-AIFA, separando i medicinali a brevetto scaduto da quelli ancora soggetti a tutela brevettuale, autorizzati con indicazioni comprese nella medesima area terapeutica, aventi il medesimo regime di rimborsabilità nonché il medesimo regime di fornitura. L'azienda farmaceutica, tramite l'accordo negoziale con l'AIFA, potrà ripartire, tra i propri medicinali inseriti nei raggruppamenti terapeutamente assimilabili, la riduzione di spesa a carico del Servizio sanitario nazionale attesa, attraverso l'applicazione selettiva di riduzioni del prezzo di rimborso. Il risparmio atteso in favore del Servizio sanitario nazionale*

attraverso la rinegoziazione con l'azienda farmaceutica è dato dalla sommatoria del valore differenziale tra il prezzo a carico del Servizio sanitario nazionale di ciascun medicinale di cui l'azienda è titolare inserito nei raggruppamenti terapeutamente assimilabili e il prezzo più basso tra tutte le confezioni autorizzate e commercializzate che consentono la medesima intensità di trattamento a parità di dosi definite giornaliere (DDD) moltiplicato per i corrispondenti consumi registrati nell'anno 2014. In caso di mancato accordo, totale o parziale, l'AIFA propone la restituzione alle regioni del risparmio atteso dall'azienda farmaceutica, da effettuare con le modalità di versamento già consentite ai sensi dell'articolo 1, comma 796, lettera g), della legge 27 dicembre 2006, n. 296, fino a concorrenza dell'ammontare della riduzione attesa dall'azienda stessa, ovvero la riclassificazione dei medicinali terapeutamente assimilabili di cui l'azienda è titolare con l'attribuzione della fascia C di cui all'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, fino a concorrenza dell'ammontare della riduzione attesa dall'azienda stessa.

2. Rinegoziazione del prezzo di rimborso dei medicinali biotecnologici a brevetto scaduto [7]. Intervento che incide essenzialmente sull'assistenza non convenzionata attraverso le farmacie ospedaliere, attraverso un incremento degli sconti confidenziali da parte dell'azienda farmaceutica a beneficio delle strutture sanitarie (in un solo caso è stata prevista una procedura di *pay-back*).

Norma di legge che integra l'articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni, dopo il 33 è inserito il seguente comma: "33-bis. Alla scadenza del brevetto sul principio attivo di un medicinale biotecnologico e in assenza dell'avvio di una concomitante procedura di contrattazione del prezzo relativa ad un medicinale biosimilare o terapeutamente assimilabile, l'Agenzia avvia una nuova procedura di contrattazione del prezzo, ai sensi del comma 33, con il titolare dell'autorizzazione in commercio del medesimo medicinale biotecnologico al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale."

3. Riduzione del prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale dei medicinali soggetti a rimborsabilità condizionata nell'ambito dei registri di monitoraggio AIFA. La norma non prevede un provvedimento con effetti economici immediati, bensì interviene in funzione della valutazione dei risultati rilevati nell'ambito dei registri di monitoraggio e dell'esito della successiva rinegoziazione del prezzo a carico del SSN.

Norma di legge che integra l'articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modi-

ficazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni, dopo il 33-bis è inserito il seguente comma: “33-ter. Al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale dei medicinali soggetti a rimborsabilità condizionata nell’ambito dei registri di monitoraggio presso l’Agenzia, i cui benefici rilevati, decorsi due anni dal rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio, siano risultati inferiori rispetto a quelli individuati nell’ambito dell’accordo negoziale, l’Agenzia medesima avvia una nuova procedura di contrattazione con il titolare dell’autorizzazione in commercio ai sensi del comma 33”.

Le successive analisi prese in esame nel presente articolo riguardano esclusivamente gli interventi di cui ai punti 1 e 2 dell’elenco.

Una precedente analisi [8] ha cercato di quantificare l’impatto economico derivante dalla manovra basata sui raggruppamenti terapeuticamente assimilabili [5], con un focus specifico sui farmaci per l’apparato respiratorio. Tale analisi, utilizzando i dati di monitoraggio di una ASL nella provincia di Treviso, ha verificato una riduzione del costo di trattamento con corticosteroidi inalatori in associazione con beta 2 agonisti a lunga durata di azione del -8,2%.

L’obiettivo della presente analisi è quello di verificare l’impatto economico a livello nazionale dopo quindici mesi di applicazione dei termini previsti dall’attività negoziale svolta dall’Agenzia. Ulteriori obiettivi dell’analisi sono quelli di verificare in quali ambiti di manovra sono state registrate le maggiori discrepanze tra risparmi attesi ed effettivi, così come individuare le Regioni nelle quali la manovra ha portato i maggiori risparmi rispetto all’atteso.

Metodologia

L’analisi economica è finalizzata a verificare *ex-post* l’effettivo impatto in termini di risparmio sulla spesa farmaceutica derivante dai provvedimenti condotti sulla base dei criteri dei raggruppamenti di medicinali terapeuticamente assimilabili e di rinegoziazione dei prezzi dei farmaci biotecnologici a brevetto scaduto. Il risparmio atteso all’epoca dell’emanazione dei provvedimenti era stato quantificato utilizzando i dati di monitoraggio dell’Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali (OsMed) relativi all’anno 2014. La normativa di riferimento disponeva che AIFA dovesse calcolare tale risparmio utilizzando come base di riferimento la spesa registrata nel 2014 per ogni singolo medicinale (come AIC – autorizzazione ad immissione in commercio) e applicando a tali importi i termini risultanti dal processo di negoziazione delle aziende farmaceutiche con AIFA sulla base della seguente formula:

$$\hat{R} = \sum_{AIC=i}^k \sum_{m=1/2014}^{12/2014} S_m^{AIC} \times K - \sum_{AIC=i}^k \sum_{m=1/2014}^{12/2014} S_m^{AIC} \quad (1)$$

dove \hat{R} è il risparmio atteso dai prodotti oggetto della manovra (AIC=i-esima...k), S_m^{AIC} è la spesa a prezzi al SSN, com-

prensivi dell’IVA, nel 2014 e K è la riduzione percentuale della spesa derivante dall’attività negoziale (*i.e.* riduzioni di prezzo, o incremento degli sconti per la cessione alle strutture del SSN, o restituzione al SSN della riduzione di spesa tramite *pay-back*). Gli effetti economici attesi dalla manovra di settembre 2015 erano quantificati con una previsione triennale, a decorrere dal 1° di ottobre 2015. Pertanto, la metodologia finalizzata alla quantificazione dell’effettivo risultato in termini di contenimento della spesa farmaceutica ha utilizzato i dati OsMed relativi al periodo 1° gennaio 2014, fino al 31 dicembre 2016 (tre anni), per verificare la riduzione di spesa nel periodo osservato di efficacia dei provvedimenti AIFA, tra il 1° ottobre 2015 e il 31 settembre 2016 (*i.e.* 12 mesi) periodo in cui i dati sono disponibili (*R annuale* in [2]):

$$R \text{ annuale} = \sum_{AIC=i}^k \sum_{m=10/2015}^{9/2016} S_m^{AIC} - \sum_{AIC=i}^k \sum_{m=10/2014}^{9/2015} S_m^{AIC} \quad (2)$$

Entrambe le formule esprimono un risparmio quando risultano valori negativi e, viceversa, un aggravio quando positivi. In conclusione, l’impatto economico dei provvedimenti emanati da AIFA in attuazione del DL Enti Locali [4] è stato calcolato sulla base della seguente formula:

$$\text{Impatto economico manovra} = \hat{R} - R \text{ annuale} \quad (3)$$

Un valore positivo della [3] indica un risparmio di spesa a carico del SSN superiore rispetto a quello atteso, e viceversa. La Tabella 1 mostra l’elenco dei diversi provvedimenti emanati dall’AIFA in attuazione della normativa e i riferimenti relativi alle successive rettifiche e/o integrazioni.

I valori di risparmio annualizzati sono stati presentati disaggregati in funzione delle diverse tipologie di medicinali nei provvedimenti e su base regionale. In particolare, in relazione alle tipologie di medicinali oggetto dei provvedimenti, si è tenuto conto delle seguenti categorie:

1. Medicinali, inseriti in lista di trasparenza AIFA, per i quali è stato rideterminato il prezzo al pubblico del medicinale. Tali medicinali sono a base di principi attivi compresi all’interno dei raggruppamenti terapeuticamente assimilabili e già inseriti nelle liste di trasparenza alla data di emanazione dei provvedimenti. Rientrano in questa categoria in particolare i medicinali con le seguenti ATC: A02BC (inibitori della pompa protonica), C09AA/C09BA (inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina in monocomponente o in associazione con diuretici), C09CA/C09DA (sartani in monocomponente, o in associazione con diuretici), C10AA (statine), M05BA (bifosfonati) e N06AB (inibitori selettivi del reuptake della serotonina).
2. Medicinali, non inseriti nelle liste di trasparenza AIFA, per i quali è stato rideterminato il prezzo al pubblico del medicinale. Tali medicinali sono a base di principi attivi

Tabella 1. Elenco dei provvedimenti emanati dall'AIFA in attuazione della normativa in tema di assistenza farmaceutica prevista dal Decreto-Legge 19 giugno 2015, n. 78, in ordine cronologico.

| Provvedimento | N. Determinazione AIFA | Estremi Gazzetta Ufficiale |
|---|--|----------------------------|
| Rinegoziazione del prezzo di rimborso dei medicinali biotecnologici (art. 48) | 1252/2015 (25 settembre) | G.U. N. 227 DEL 30/09/2015 |
| Rettifica Determinazione n.1252/2015 | 1313/2015 (12 ottobre) | G.U. N. 250 DEL 27/10/2015 |
| Rinegoziazione del prezzo di rimborso dei medicinali per uso umano a carico del Servizio sanitario nazionale, nell'ambito di raggruppamenti di medicinali terapeuticamente assimilabili (art. 11) | 1267/2015 (6 ottobre) | G.U. N. 234 DELL'8/10/2015 |
| Determinazioni di riclassificazione in C (art. 11) | 1359/2015 (22 ottobre) | G.U. N. 250 DEL 27/10/2015 |
| | 1365/2015 (26 ottobre) | G.U. N. 254 DEL 31/10/2015 |
| | 1366/2015 (26 ottobre) | G.U. N. 254 DEL 31/10/2015 |
| Rettifica Determinazione n.1267/2015 | 1367/2015 (26 ottobre) | G.U. N. 254 DEL 31/10/2015 |
| Determinazione attribuzione dei valori di pay-back (art. 9-ter, commi 10 lettera b) e 11 | 1525/2015 (24 novembre) | G.U. N. 282 DEL 03/12/2015 |
| Rettifica Determinazione n.1525/2015 | 1665/2015 (17 dicembre) | G.U. N. 298 DEL 23/12/2015 |
| Rettifica Allegato alla Determinazione n.1267/2015 | 215/2016 (11 febbraio) | G.U. N. 43 DEL 22/02/2016 |
| Determinazione di conferma della riclassificazione in fascia C | 328/2016 (7 marzo) | G.U. N. 81 DEL 07/04/2016 |
| Rettifica Determinazione n.1525/2015 | sostituzione 698/2016 (24 maggio 2016) | G.U. N. 127 DEL 01/06/2016 |
| | integrazione 699/2016 (24 maggio 2016) | G.U. N. 128 DEL 03/06/2016 |

compresi all'interno dei raggruppamenti terapeuticamente assimilabili che, tuttavia, non risultano alla data di emanazione dei provvedimenti inseriti in lista di trasparenza AIFA. Rientrano in questa categoria in particolare i medicinali con le seguenti ATC (dettaglio principi attivi): C09AA (moexipril), C09BA (prodotti di associazione con diuretici a base di delapril, o moexipril, o zofenopril), C09CA (olmesartan medoxomil), C09DA (prodotti di associazione con diuretici a base di olmesartan medoxomil), C09DB (olmesartan medoxomil in associazione amlodipina), R03AC (salmeterolo e formoterolo), R03AK (salmeterolo e formoterolo, in associazione con altri anti-asmatici), R03BB (tiotropio e glicopirronio).

3. Medicinali per i quali l'azienda farmaceutica ha richiesto o ha subito la riclassificazione in fascia C. Tali medicinali erano rimborsati dal SSN fino alla data di emanazione dei provvedimenti, tuttavia sono prodotti che in ossequio alla normativa sono stati riclassificati in fascia C. Tale riclassificazione è avvenuta o su richiesta dell'azienda farmaceutica che non intendeva aderire alla richiesta di riduzione di prezzo, o imposta successivamente a fronte del mancato raggiungimento di un accordo negoziale, salvo successivo esito del contenzioso amministrativo. Le specialità medicinali in questa categoria sono state complessivamente 19 prodotti a base dei seguenti principi attivi: salbutamolo, nadroparina calcica, delapril, formoterolo, enalapril + idroclorotiazide, omeprazolo, ramipril, pantoprazolo, enalapril.

4. Medicinali biotecnologici per i quali è stato rideterminato lo sconto a beneficio del SSN. L'elenco dei medicinali biotecnologici è allegato alla Determinazione AIFA n.1252/2015 (25 settembre) ed è stato pubblicato con la Gazzetta Ufficiale n.227 del 30/09/2015.

I raggruppamenti terapeuticamente assimilabili sono definiti dalla legge e comprendono i medicinali autorizzati e commercializzati, con indicazioni comprese nella medesima area terapeutica, aventi il medesimo regime di rimborsabilità nonché il medesimo regime di fornitura che, a parità di dosi definite giornaliere (DDD) per confezione, consentono la medesima intensità di trattamento.

I raggruppamenti così definiti sono stati individuati per i medicinali inseriti nelle seguenti categorie ATC: A02BC (inibitori di pompa protonica), R03BB (anticolinergici), R03AC (agonisti selettivi del beta 2 recettori adrenergici), R03AK (adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici), M05BA (bifosfonati), B01AB (eparine, in particolare le eparine a basso peso molecolare), N06AB (inibitori selettivi del reuptake della serotonina), C10AA (statine), C10BA (statine in associazione con altri agenti ipolipemizzanti) C09CA/C09DA (sartani in monocomponente, o in associazione con diuretici), C09AA/C09BA (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina in monocomponente o in associazione con diuretici). Complessivamente questi raggruppamenti e i relativi principi attivi rappresentavano il 25,8% della spesa farmaceutica convenzionata 2014.

Il concetto di “raggruppamento terapeuticamente assimilabile” origina dal precedente di “categoria terapeutica omogenea” (Commissione Unica del Farmaco – supplemento ordinario n.127 Gazzetta Ufficiale n.155 del 5 luglio 1999), che presupponeva una erronea sostanziale sovrapposibilità tra principi terapeutici diversi. Per questo motivo, a fronte delle successive disposizioni che hanno introdotto il concetto di “equivalenza terapeutica tra principi attivi diversi” (Art. 15, comma 11-ter, del D.L. 6 luglio 2012, n. 95, convertito nella L. n. 135/2012, così come sostituito dall’art. 13-bis del D.L. 179/2012, introdotto dalla Legge di conversione n. 221/2012) si rendeva necessario superare quello di categoria terapeutica omogenea, anche al fine di prevenire un eventuale contenzioso che avrebbe potuto incidere sull’esito finale della manovra.

Al riguardo, il concetto di “terapeuticamente assimilabile”, pur considerando tutte le analogie nell’applicazione pratica rispetto a quello di categoria terapeutica omogenea, conserva una possibile differenziazione tra i diversi principi attivi ed i relativi trattamenti conservando l’identità nella indicazione terapeutica (punto 4.1. della scheda tecnica). Di conseguenza, il concetto di principi attivi “terapeuticamente assimilabili”, non prevede la dichiarazione di una sovrapposibilità in termini di efficacia clinica e profilo di effetti indesiderati, che è invece presupposto base del concetto di categoria terapeutica omogenea, e che dopo, l’introduzione delle disposizioni sull’equivalenza terapeutica tra principi attivi diversi, diventava di più complessa applicazione sul piano tecnico-scientifico, oltre che più difficilmente difendibile su quello del contenzioso amministrativo.

I flussi informativi dell’OsMed utilizzati per il monitoraggio della spesa farmaceutica sono il flusso della convenzionata e il flusso della tracciabilità del farmaco. Il flusso della convenzionata rileva le prestazioni farmaceutiche erogate attraverso le farmacie, pubbliche e private, convenzionate con il SSN. Tale flusso è stato istituito ai sensi della L.448/1998,

successivamente modificato ai sensi del DM 245/2004, e computa le ricette raccolte dalla Federfarma (Federazione nazionale delle farmacie private convenzionate con il SSN) e da Assofarm (Associazione Farmacie Pubbliche) che ricevono i dati dalle proprie sedi provinciali e successivamente li aggregano a livello regionale. Il flusso della tracciabilità è stato istituito con il Decreto del Ministro della Salute del 15 luglio 2004 ed è finalizzato a tracciare le movimentazioni di medicinali con AIC sul territorio nazionale e/o verso l’estero. Tale flusso è alimentato dalle aziende farmaceutiche e dalla distribuzione intermedia e rileva le confezioni movimentate lungo la filiera distributiva, fino ai punti di erogazione finale: farmacie, ospedali, ambulatori, esercizi commerciali, ecc.. I dati analizzati nel presente articolo si riferiscono all’acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (i.e. anche detta assistenza farmaceutica non convenzionata). Per ulteriori approfondimenti su dati e caratteristiche di questi flussi informativi si rimanda ai contenuti delle note metodologiche del rapporto OsMed [2] ed alla documentazione disponibile sul sito del Ministero della Salute [9].

Risultati

I risultati evidenziano che l’impatto economico effettivo a livello nazionale dopo poco più di un anno è stato pari a un risparmio di 331,7 milioni di euro (annualizzato) che, rispetto a quello atteso di 241,7 milioni di euro, evidenzia un incremento effettivo pari a 90 milioni di euro (Tabella 2). La prima categoria di medicinali oggetto dei provvedimenti che ha fatto registrare un maggior risparmio, pari a 51,8 milioni di euro è stata quella dei prodotti a brevetto scaduto inseriti in lista di trasparenza AIFA, per i quali è stato rideterminato in riduzione il prezzo al pubblico. Analogamente, anche i medicinali non inseriti nelle liste di trasparenza AIFA, per i quali è stato rideterminato il prezzo al pubblico hanno fatto registrare un maggior risparmio rispetto a quello atteso di 47,1 milioni di euro su base annua.

Tabella 2. Risparmio totale a livello nazionale e per singola categoria di medicinale oggetto del provvedimento ad esito della manovra di settembre 2015.

| Categorie | Risparmio annuo osservato (R annuale) euro | Risparmio annuo atteso (\hat{R}) euro | Impatto economico manovra* ($\hat{R}-R$ annuale) euro |
|--|---|---|--|
| Medicinali, inseriti in lista di trasparenza AIFA, per i quali è stato rideterminato il prezzo al pubblico del medicinale | -193.910.349 | -142.095.115 | +51.815.234 |
| Medicinali, non inseriti nelle liste di trasparenza AIFA, per i quali è stato rideterminato il prezzo al pubblico del medicinale | -94.701.762 | -47.605.640 | +47.096.122 |
| Medicinali per i quali l’azienda farmaceutica ha richiesto o ha subito la riclassificazione in fascia C | -11.956.247 | -13.187.615 | -1.231.368 |
| Medicinali biotecnologici per i quali è stato rideterminato lo sconto a beneficio del SSN | -31.140.164 | -38.818.266 | -7.678.102 |
| Risparmio totale della manovra** | -331.708.522 | -241.706.636 | +90.001.886 |

*I valori con segno (+) esprimono un maggior risparmio rispetto a quello atteso, invece quelli con segno (-) esprimono un mancato risparmio.

**Il risparmio totale della manovra è al netto degli importi restituiti dalle aziende farmaceutiche tramite pay-back. L’importo di pay-back è predefinito ed è pari a complessivi 164,5 milioni di euro, corrispondenti a 73,1 milioni di euro su base annua.

Tabella 3. Risparmio totale a livello nazionale per medicinali inseriti in lista di trasparenza AIFA, per i quali è stato rideterminato il prezzo al pubblico del medicinale ; elencazione in ordine crescente della differenza tra risparmio osservato ed atteso.

| Principi attivi | Risparmio annuo osservato (<i>R</i> annuale) euro | Risparmio annuo atteso (<i>R̂</i>) euro | Impatto economico manovra* (<i>R̂</i> - <i>R</i> annuale) euro |
|---|--|---|---|
| Lansoprazolo | -36.244.938 | -15.441.258 | +20.803.680 |
| Omeprazolo | -25.009.014 | -14.193.696 | +10.815.318 |
| Pantoprazolo | -27.244.212 | -20.238.236 | +7.005.976 |
| <i>Inibitori della pompa protonica</i> | -88.498.164 | -49.873.190 | +38.624.974 |
| Ac. alendronico | -6.426.046 | -4.049.262 | +2.376.784 |
| Ac. risedronico | -3.482.464 | -2.575.604 | +906.861 |
| Ac. ibandronico | -3.798.982 | -2.918.414 | +880.568 |
| <i>Bifosfonati</i> | -13.707.492 | -9.543.280 | +4.164.213 |
| Irbesartan+idroclorotiazide | -3.950.727 | -2.025.357 | +1.925.370 |
| Losartan+idroclorotiazide | -4.472.783 | -3.341.656 | +1.131.127 |
| Valsartan+idroclorotiazide | -8.701.025 | -7.812.461 | +888.564 |
| Telmisartan+idroclorotiazide | -4.953.495 | -4.927.060 | +26.434 |
| Candesartan+idroclorotiazide | -2.909.250 | -3.146.366 | -237.117 |
| <i>Sartani in associazione con diuretici</i> | -24.987.280 | -21.252.900 | +3.734.378 |
| Enalapril+idroclorotiazide | -2.209.241 | -1.145.997 | +1.063.244 |
| Lisinopril+idroclorotiazide | -1.503.985 | -891.998 | +611.987 |
| Benazepril+idroclorotiazide | -358.845 | -201.610 | +157.236 |
| Ramipril+idroclorotiazide | -1.515.448 | -1.078.173 | +437.275 |
| Quinapril+idroclorotiazide | -1.242.293 | -981.489 | +260.805 |
| <i>ACE-inibitori in associazione con diuretici</i> | -6.829.812 | -4.299.267 | +2.530.547 |
| Simvastatina | -2.448.507 | -294.454 | +2.154.053 |
| Fluvastatina | -2.168.535 | -1.932.113 | +236.422 |
| Pravastatina | -4.133.766 | -4.255.802 | -122.036 |
| <i>Statine</i> | -8.750.808 | -6.482.369 | +2.268.439 |
| Enalapril | -3.860.267 | -2.893.052 | +967.215 |
| Lisinopril | -1.250.834 | -658.231 | +592.602 |
| Fosinopril | -463.398 | -178.345 | +285.053 |
| Zofenopril | -5.804.143 | -6.470.983 | -666.840 |
| Ramipril | 2.437 | -763.764 | -766.201 |
| <i>ACE-inibitori in monocomponente</i> | -11.376.205 | -10.964.375 | +411.829 |
| Citalopram | -2.378.983 | -1.904.804 | +474.179 |
| Escitalopram | -1.770.481 | -2.036.678 | -266.197 |
| Paroxetina | -12.721.128 | -12.872.066 | -150.938 |
| Fluvoxamina | -625.011 | -634.437 | -9.426 |
| <i>Inibitori selettivi del reuptake della serotonina</i> | -17.495.603 | -17.447.985 | +47.618 |
| Irbesartan | -3.834.708 | -2.439.236 | +1.395.471 |
| Losartan | -3.731.674 | -3.634.863 | +96.811 |
| Valsartan | -1.944.756 | -2.111.135 | -166.380 |
| Telmisartan | -10.796.570 | -11.315.175 | -518.605 |
| Candesartan | -1.093.455 | -2.153.129 | -1.059.674 |
| <i>Sartani in monocomponente</i> | -21.401.163 | -21.653.538 | -252.377 |
| Totale complessivo | -193.910.349 | -142.095.115 | +51.815.234 |

*I valori con segno (+) esprimono un maggior risparmio rispetto a quello atteso, invece quelli con segno (-) esprimono un mancato risparmio.

Nel complesso il maggior risparmio di 98,9 milioni di euro (+40,9% rispetto all'atteso) derivante da queste prime due categorie di medicinali oggetto dei provvedimenti di riduzione del prezzo è stato parzialmente controbilanciato da un minor risparmio rispetto all'atteso generato sia dai medicinali biotecnologici per i quali è stato rideterminato lo sconto a beneficio del SSN, sia dai medicinali oggetto di riclassificazione in fascia C.

Nell'ambito della categoria di medicinali a brevetto scaduto (Tabella 3), inseriti nelle liste di trasparenza AIFA, i principi attivi che hanno concorso al maggior risparmio di 51,8 milioni di euro sono stati gli inibitori di pompa protonica (38,6 milioni di euro) e, in particolare, il lansoprazolo e l'omeprazolo. Seguono con valori di maggior risparmio rispetto all'atteso inferiori a 5 milioni di euro, tutti gli altri raggruppamenti in ordine decrescente (Tabella 3): i bifosfonati, in particolare con l'acido alendronico; i sartani in associazione con i diuretici, in particolare i prodotti di associazione con irbesartan e losartan; gli ACE-inibitori in associazione con diuretici, in particolare i prodotti di associazione con l'enalapril; le statine, in particolare con la simvastatina; gli ACE-inibitori in monocomponente, in particolare l'enalapril; gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, con il solo citalopram, per tutti gli altri principi attivi di questo raggruppamento sono stati registrati risparmi inferiori all'atteso; e infine i sartani in monocomponente, in particolare con maggiori risparmi per l'irbesartan, al contrario il candesartan ha fatto registrare un mancato ri-

sparmio pari ad un aggravio rispetto all'atteso di circa un milione di euro.

Nel complesso, stante un risparmio atteso per questa categoria di medicinali di 142,1 milioni di euro su base annua, il risparmio poi effettivamente osservato è stato di 193,9 milioni di euro, corrispondente ad un incremento del +36,4%.

Nell'ambito dei medicinali non inseriti nella lista di trasparenza AIFA (Tabella 4), i principi attivi che hanno concorso al maggior risparmio di 47,1 milioni di euro sono stati i farmaci attivi sull'apparato respiratorio, in particolare l'associazione salmeterolo+fluticasone (40,6 milioni di euro). Al risparmio hanno contribuito anche altri principi attivi in questa categoria, come il tiotropio, un'altra associazione tra un beta2-agonista e un cortisonico (*i.e.* formoterolo+budesonide). Tuttavia, rispetto al risparmio atteso dalla manovra, per 10 principi attivi su 15 è stato superiore sulla base dei dati poi effettivamente osservati, mentre per i residuali 5 principi attivi, essenzialmente farmaci anti-ipertensivi a base di olmesartan, non solo non si è registrato un risparmio, ma piuttosto un aggravio. Tuttavia, tale aggravio ha solo parzialmente ridotto il maggior risparmio registrato con gli altri principi attivi.

Nel complesso previsto un risparmio atteso di 47,6 milioni di euro su base annua, il risparmio poi effettivamente osservato è stato di 94,7 milioni di euro, corrispondente ad un incremento del +98,9%.

Al fine di individuare, su base regionale, quali contesti assistenziali abbiano maggiormente contribuito al risultato

Tabella 4. Risparmio totale a livello nazionale per medicinali, NON inseriti in lista di trasparenza AIFA, per i quali è stato rideterminato il prezzo al pubblico del medicinale; elencazione in ordine crescente della differenza tra risparmio osservato ed atteso.

| Principi attivi | Risparmio annuo osservato (R annuale) euro | Risparmio annuo atteso (\hat{R}) euro | Impatto economico manovra* ($\hat{R}-R$ annuale) euro |
|-----------------------------|--|---|--|
| Salmeterolo/fluticasone | -68.322.536 | -27.657.481 | +40.665.054 |
| Tiotropio | -15.362.025 | -1.432.299 | +13.929.726 |
| Zofenopril/idroclorotiazide | -10.528.210 | -4.194.103 | +6.334.106 |
| Formoterolo/budesonide | -6.581.516 | -3.493.051 | +3.088.465 |
| Moexipril | -926.436 | -91.223 | +835.213 |
| Glicopirronio | -2.348.628 | -1.539.436 | +809.192 |
| Delapril/indapamide | -1.339.138 | -548.346 | +790.792 |
| Clonidina | -3.945.055 | -3.374.989 | +570.066 |
| Salmeterolo | -474.405 | -30.452 | +443.953 |
| Moexipril/idroclorotiazide | -352.301 | -162.253 | +190.048 |
| Selegilina | 27.636 | -437.836 | -465.472 |
| Formoterolo | 283.744 | -596.089 | -879.834 |
| Olmesartan/idroclorotiazide | 1.912.194 | -1.599.432 | -3.511.625 |
| Olmesartan | 2.912.336 | -1.726.308 | -4.638.644 |
| Amlodipina/olmesartan | 10.342.577 | -722.342 | -11.064.919 |
| Totale | -94.701.762 | -47.605.640 | +47.096.122 |

*I valori con segno (+) esprimono un maggior risparmio rispetto a quello atteso, invece quelli con segno (-) esprimono un mancato risparmio.

Tabella 5. Risparmio annuo su base regionale per medicinali inseriti o meno in lista di trasparenza AIFA (compresi i medicinali per i quali l'azienda farmaceutica ha richiesto o ha subito la riclassificazione in fascia C), per i quali è stato rideterminato il prezzo al pubblico del medicinale; elencazione in ordine crescente della differenza tra risparmio osservato ed atteso.

| Regione | A Spesa conv. osservata* euro | B Risparmio annuo osservato (<i>R</i> annuale) euro | C Risparmio annuo atteso (\hat{R}) euro | D=C-B Impatto economico manovra* ($\hat{R}-R$ annuale) euro | E Inc. % cumulativa di D | F=D/A % Inc. % conv. |
|---------------|-------------------------------------|---|--|---|-----------------------------|-------------------------|
| LAZIO | 1.138.759.406 | -38.681.083 | -20.839.657 | +17.841.426 | 18% | -1,6% |
| PIEMONTE | 721.044.593 | -24.366.619 | -14.820.325 | +9.546.294 | 28% | -1,3% |
| PUGLIA | 836.171.369 | -24.708.565 | -16.272.149 | +8.436.416 | 37% | -1,0% |
| VENETO | 732.852.304 | -22.704.204 | -14.447.529 | +8.256.675 | 46% | -1,1% |
| E.ROMAGNA | 615.545.118 | -20.832.630 | -12.852.658 | +7.979.972 | 54% | -1,3% |
| SICILIA | 925.357.202 | -26.405.064 | -19.127.842 | +7.277.222 | 62% | -0,8% |
| CAMPANIA | 1.129.778.944 | -27.173.373 | -21.024.066 | +6.149.306 | 68% | -0,5% |
| CALABRIA | 386.346.973 | -13.332.506 | -7.707.592 | +5.624.914 | 74% | -1,5% |
| TOSCANA | 571.835.738 | -16.938.118 | -11.718.157 | +5.219.961 | 79% | -0,9% |
| LOMBARDIA | 1.720.926.107 | -34.161.531 | -29.034.448 | +5.127.083 | 84% | -0,3% |
| SARDEGNA | 321.670.518 | -11.022.063 | -6.237.312 | +4.784.751 | 89% | -1,5% |
| LIGURIA | 273.358.043 | -8.540.207 | -5.783.980 | +2.756.227 | 92% | -1,0% |
| ABRUZZO | 277.178.604 | -6.739.385 | -4.419.106 | +2.320.279 | 94% | -0,8% |
| MARCHE | 287.441.962 | -7.292.592 | -5.316.342 | +1.976.250 | 96% | -0,7% |
| MOLISE | 54.610.045 | -2.781.392 | -1.147.572 | +1.633.821 | 98% | -3,0% |
| BASILICATA | 102.537.329 | -3.270.332 | -2.050.100 | +1.220.232 | 99% | -1,2% |
| UMBRIA | 157.261.667 | -4.170.822 | -3.120.219 | +1.050.603 | 100% | -0,7% |
| V.D'AOSTA | 18.879.101 | -822.366 | -389.759 | +432.607 | 100% | -2,3% |
| FRIULI V.G. | 210.163.317 | -4.165.141 | -4.059.995 | +105.146 | 100% | -0,1% |
| TRENTO | 76.225.633 | -1.385.296 | -1.382.143 | +3.153 | 100% | 0,0% |
| BOLZANO | 61.385.468 | -1.075.071 | -1.137.418 | -62.347 | 100% | 0,1% |
| ITALIA | 10.619.329.440 | -300.568.359 | -202.888.370 | +97.679.989 | | -0,9% |

*Spesa conv. osservata = spesa farmaceutica convenzionata annuale relativa al periodo ott 2015–sett 2016

**I valori con segno (+) esprimono un maggior risparmio rispetto a quello atteso, invece quelli con segno (-) esprimono un mancato risparmio.

della manovra del settembre 2015, sono state ordinate le regioni in funzione della differenza tra risparmi attesi e quelli poi effettivamente osservati, distintamente per i medicinali erogati in regime di assistenza convenzionata (Tabella 5) e per i medicinali biotecnologici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 6).

Relativamente ai medicinali erogati in regime di assistenza convenzionata, inseriti o meno nelle liste di trasparenza AIFA, comprendendo anche i medicinali oggetto di riclassificazione in fascia C, il risparmio annuo effettivo è stato di circa 300,6 milioni di euro (corrispondente ad una riduzione della spesa SSN del -2,75%). Tale risparmio è stato superiore di 97,7 milioni di euro rispetto ai 202,9 milioni di euro attesi (pari a +48,2%).

Il 50% di tale maggior risparmio si è determinato in cinque regioni: Lazio, Piemonte, Puglia, Veneto ed Emilia-Romagna. In termini assoluti, le regioni italiane che hanno avuto i più alti risparmi sono state il Lazio (-38,7 milioni di

euro), la Lombardia (-34,2 milioni di euro) e la Campania (-27,2 milioni di euro). Invece le regioni italiane nelle quali l'incremento del risparmio ha assunto una dimensione poco rilevante, in proporzione alla propria spesa farmaceutica convenzionata, sono state il Molise (-3%), la Valle d'Aosta (-2,3%), il Lazio (-1,6%), la Sardegna e la Calabria (-1,5%).

Relativamente ai medicinali biotecnologici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, il risparmio annuo effettivo è stato di circa 31,1 milioni di euro (corrispondente ad una riduzione della spesa SSN del -0,25%). Tale risparmio è stato inferiore di 7,7 milioni di euro rispetto ai 38,8 milioni di euro attesi.

In realtà in 10 regioni italiane su 21, anche per questa categoria di medicinali il risparmio osservato si è dimostrato poi superiore rispetto a quello atteso, in particolare in Piemonte, nel quale si registra il maggior incremento in termini assoluti del risparmio (1,9 milioni di euro). Inoltre, tra le regioni che hanno ottenuto un maggior risparmio, il Molise

Tabella 6. Risparmio annuo su base regionale per i medicinali biotecnologici per i quali è stato rideterminato lo sconto a beneficio del SSN; elencazione in ordine crescente della differenza tra risparmio osservato ed atteso.

| | A | B | C | D=C-B | E | F=D/A % |
|----------------|-----------------------------------|---|---|---|-------------------------------|---------------------|
| Regione | Spesa acq. osservata* euro | Risparmio annuo osservato (R annuale) euro | Risparmio annuo atteso (\hat{R}) euro | Impatto economico manovra* ($\hat{R}-R$ annuale) euro | Inc. % cumulativa di D | Inc. % conv. |
| PIEMONTE | 849.316.194 | -4.616.417 | -2.725.371 | +1.891.047 | -24,6% | -0,223% |
| MOLISE | 60.466.701 | -909.520 | -207.715 | +701.805 | -33,7% | -1,161% |
| MARCHE | 323.900.952 | -1.592.618 | -974.009 | +618.609 | -41,8% | -0,191% |
| LOMBARDIA | 1.788.519.553 | -4.389.728 | -4.148.228 | +241.500 | -44,9% | -0,014% |
| LIGURIA | 345.690.398 | -1.159.326 | -1.066.415 | +92.911 | -46,1% | -0,027% |
| TOSCANA | 967.774.830 | -3.368.511 | -3.303.004 | +65.508 | -47,0% | -0,007% |
| CAMPANIA | 1.273.095.622 | -3.561.601 | -3.534.709 | +26.892 | -47,4% | -0,002% |
| PUGLIA | 941.847.932 | -2.469.805 | -2.457.730 | +12.075 | -47,6% | -0,001% |
| SARDEGNA | 412.217.437 | -1.243.885 | -1.240.366 | +3.519 | -47,6% | -0,001% |
| SICILIA | 949.545.354 | -2.564.008 | -2.562.131 | +1.877 | -47,6% | 0,000% |
| BASILICATA | 122.886.231 | -341.031 | -367.648 | -26.616 | -47,3% | 0,022% |
| V.D'AOSTA | 20.066.392 | -14.603 | -49.411 | -34.808 | -46,8% | 0,173% |
| LAZIO | 1.114.831.874 | -3.032.396 | -3.309.569 | -277.173 | -43,2% | 0,025% |
| BOLZANO | 83.779.444 | -50.591 | -335.069 | -284.478 | -39,5% | 0,340% |
| CALABRIA | 412.734.075 | -928.117 | -1.263.715 | -335.598 | -35,1% | 0,081% |
| TRENTO | 78.552.375 | 142.689 | -332.798 | -475.488 | -28,9% | 0,605% |
| ABRUZZO | 256.721.605 | 217.629 | -880.617 | -1.098.246 | -14,6% | 0,428% |
| UMBRIA | 191.519.223 | 491.648 | -627.884 | -1.119.532 | 0,0% | 0,585% |
| VENETO | 866.849.307 | -1.659.089 | -3.064.832 | -1.405.743 | 18,3% | 0,162% |
| FRIULI V.G. | 225.731.763 | 1.235.639 | -752.523 | -1.988.161 | 44,2% | 0,881% |
| E.ROMAGNA | 946.825.244 | -1.326.522 | -5.614.524 | -4.288.002 | 100,0% | 0,453% |
| ITALIA | 12.232.872.506 | -31.140.164 | -38.818.266 | -7.678.102 | | 0,063% |

* Spesa acq. osservata = spesa farmaceutica relativi agli acquisti delle strutture sanitarie pubbliche annuale, relativa al periodo ott 2015-sett 2016, registrata nell'ambito del flusso della tracciabilità istituito ai sensi del Decreto del Ministro della Salute del 15 luglio 2004

**I valori con segno (+) esprimono un maggior risparmio rispetto a quello atteso, invece quelli con segno (-) esprimono un mancato risparmio.

è quella nella quale l'incremento del risparmio ha assunto una dimensione rilevante, in proporzione alla propria spesa per acquisti da parte delle proprie strutture sanitarie pubbliche (-1,2%).

Nelle residuali 11 regioni italiane, la spesa osservata per i medicinali biotecnologici oggetto di manovra a settembre 2015 è stata superiore rispetto a quella che si prevedeva di raggiungere. Questa condizione ha riguardato in particolare l'Emilia-Romagna, in cui il risparmio derivante da questi medicinali è stato di 1,3 milioni di euro, a fronte dei 5,6 milioni attesi.

In conclusione, la manovra di settembre 2015 ha determinato un risparmio annuo totale di 331,7 milioni di euro, a cui si devono aggiungere 73,1 milioni di euro predeterminati e acquisiti al bilancio regionale tramite *pay-back*, per

complessivi 404,8 milioni di euro; tale valore risulta superiore rispetto al risparmio annuo atteso di 90 milioni di euro, pari ad un incremento del +37,2%.

Discussione

I risultati di questo studio mostrano l'impatto delle disposizioni emanate dal Decreto-Legge 19 giugno 2015, n. 78, intervenute a contenimento della spesa farmaceutica [4]. L'analisi dell'impatto delle politiche in ambito sanitario e, in particolare, in quello relativo all'assistenza farmaceutica, ha un ruolo essenziale al fine di monitorare l'efficacia degli interventi normativi e degli strumenti utilizzati. Al riguardo, sebbene sia sentita l'esigenza di studi finalizzati a verificare l'efficacia delle diverse tipologie di regolazione dell'assistenza farmaceutica, il loro numero non è poi così ampio,

come emerge da diverse revisioni sistematiche [10,11]. Inoltre, in seguito alla crisi economica iniziata nel 2008, si è verificato un forte incremento di interventi normativi in tutti i paesi Europei, finalizzati essenzialmente a generare risparmi sul versante della spesa farmaceutica, che nel 22% dei casi sono stati classificati come misure di austerità [12]. In particolare, uno studio ha evidenziato che sebbene misure di contenimento della spesa farmaceutica siano state adottate da tutti i paesi Europei [13], tuttavia la frequenza degli interventi normativi è stata maggiore nei paesi europei economicamente meno stabili (Grecia, Irlanda, Portogallo, Slovacchia e Spagna – l'Italia non era compresa nella indagine), rispetto a paesi europei economicamente più stabili (Austria, Estonia e Finlandia).

Nel complesso i presenti risultati evidenziano che l'attività negoziale ha determinato migliori risultati, in termini di risparmio, rispetto a quanto atteso. Tali risultati sono emersi soprattutto in quegli ambiti dove era presente una maggiore competizione tra molteplici prodotti. In altri termini, il maggior incremento di risparmio rispetto all'atteso è stato registrato proprio tra i prodotti inseriti in lista di trasparenza dove, oltre all'*ex originator* a brevetto scaduto, erano disponibili medicinali di titolarità di diverse aziende. Infatti, dovendo l'attività negoziale prevedere un risparmio a vantaggio del SSN, questa doveva essere mirata a ridurre il prezzo di riferimento dei medicinali inseriti in lista di trasparenza. Ciò ha sostanzialmente determinato una competizione tra le diverse aziende titolari di medicinali che avevano il medesimo prezzo di riferimento (ovvero avevano la stessa composizione quali-quantitativa e numero di unità posologiche), nell'arrivare a concludere la negoziazione della riduzione di prezzo al pubblico del proprio medicinale al di sotto del prezzo di riferimento fino a quel momento fissato. Questa condizione ha determinato un incremento del risparmio della categoria terapeutica di medicinali dove esisteva un'ampia disponibilità di prodotti di titolarità di diverse aziende, ossia quella degli inibitori di pompa protonica.

In analogia, è stato registrato un risparmio incrementale anche tra i medicinali non inseriti nelle liste di trasparenza, determinato essenzialmente dall'attività negoziale delle specialità medicinali a base di salmeterolo/fluticasone e tiotropio, indicate nel trattamento di patologie croniche dell'apparato respiratorio. In questo gruppo di medicinali la disponibilità di diversi prodotti era relativamente ampia (sia in termini di specialità medicinali, che di confezionamenti), anche se ovviamente inferiore a quella di medicinali a base del medesimo principio attivo inseriti in lista di trasparenza. In questo caso specifico, l'attività negoziale era finalizzata a rideterminare il prezzo al pubblico del medicinale, in assenza di un prezzo di riferimento. Pertanto, nei casi di salmeterolo/fluticasone e tiotropio, la motivazione del maggior risparmio rispetto all'atteso è essenzialmente riconducibile alla condizione di principi attivi associati al maggior fatturato a carico del SSN. Infatti, il salmeterolo/fluticasone e il tiotropio cumulavano il 45% della spesa SSN di tutti i pro-

dotti elencati nella Tabella 4. In altri termini, le aziende titolari di questi medicinali, nell'ambito dell'attività negoziale, verosimilmente hanno concentrato la riduzione del prezzo su quei prodotti del proprio listino, dove era più alto il proprio fatturato.

La rinegoziazione dei prezzi dei medicinali biotecnologici a brevetto scaduto e la riclassificazione in fascia C, benché abbiano generato un risparmio complessivo di 43 milioni di euro, hanno determinato un risultato inferiore a quello atteso. Ciò potrebbe derivare da un'attività negoziale che ha inciso, o su medicinali che avevano già un trend temporale in riduzione del loro consumo, oppure da pratiche commerciali da parte dell'azienda farmaceutica che, dopo la negoziazione, hanno teso a minimizzare le perdite di fatturato, spostando la vendita verso medicinali del proprio listino non coinvolti dalla procedura negoziale. Oltre queste, tra le possibili motivazioni del risultato inferiore all'atteso, potrebbe esserci un'insufficiente acquisto preferenziale a livello regionale, o di singola azienda sanitaria, dei medicinali biotecnologici a brevetto scaduto che avevano rinegoziato le condizioni di ammissione alla rimborsabilità. Invece, nel caso specifico di medicinali che sono stati riclassificati in fascia C, il risparmio osservato doveva coincidere esattamente con quello atteso, in conseguenza del teorico spostamento dall'acquisto dal SSN al cittadino. Tuttavia, in considerazione della disponibilità anche di altre specialità medicinali rimborsate a base dei medesimi principi attivi contenuti in quelle oggetto di riclassificazione in fascia C, è verosimile che i pazienti siano stati successivamente trasferiti a tali trattamenti vanificando di fatto il risparmio teorico. In realtà, tale misura non risulta efficace non solo perché non si associa automaticamente ad un incremento della spesa privata a carico del cittadino, ma anche perché il SSN ha continuato ad acquistare i medicinali oggetto di riclassificazione in fascia C. Infatti, una spesa a carico del SSN per questi specifici medicinali continua ad essere registrata nei flussi di monitoraggio anche dopo la riclassificazione in fascia C, imputabile per l'89,5% ad acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche e, nella quota residuale (corrispondente ad un basso numero di confezioni dispensate), dall'erogazione convenzionale di questi medicinali di fascia C ai titolari di pensioni di guerra diretta vitalizia, ai sensi della Legge n.203 del 19 luglio 2000.

Rispetto alle analisi su base regionale, relativamente ai medicinali inseriti in lista di trasparenza AIFA, il Lazio, Piemonte, Puglia, Veneto ed Emilia-Romagna sono le regioni che hanno maggiormente beneficiato delle conseguenze derivanti dall'attività negoziale svolta da AIFA, cumulando il 50% del risparmio incrementale totale. Tali risparmi su base regionale non sembrano avere alcuna relazione con la frequenza di prescrizione di medicinali generici e a brevetto scaduto [2] inseriti in liste di trasparenza (Figura 1). Nel caso invece dei medicinali biotecnologici a brevetto scaduto, i maggiori benefici dall'attività negoziale sono stati conseguiti dalla regione Piemonte.

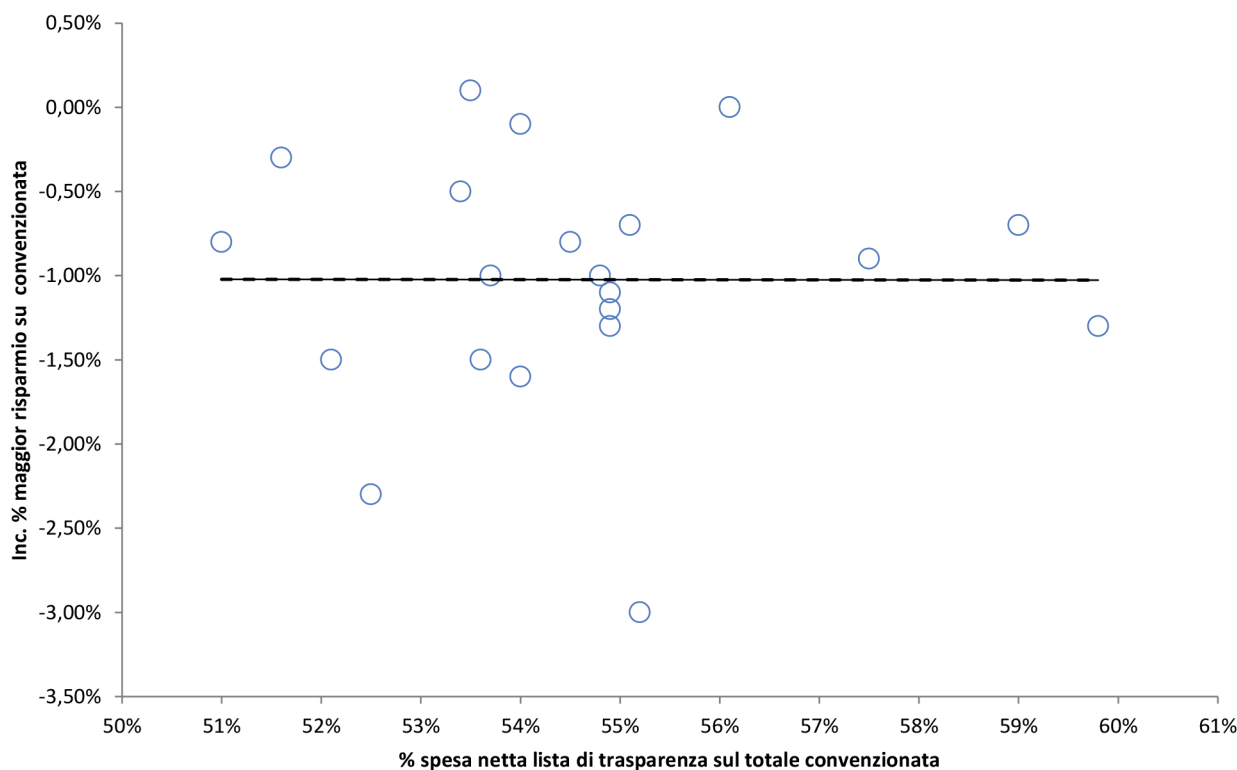


Figura 1. Relazione tra incidenza del risparmio dall'attività negoziale dei medicinali inseriti in lista di trasparenza AIFA sulla spesa convenzionata regionale (Tabella 5, colonna F) e la rispettiva quota regionale della spesa totale dei medicinali inseriti in lista di trasparenza [9].

Nel complesso le motivazioni che potrebbero spiegare la strategia di regioni che, rispetto ad altre, non hanno tratto un beneficio rilevante dalla manovra sono molteplici: i) una insufficiente (o assente) modificazione dei *pattern* prescrittivi a favore dei medicinali che, a parità di principio attivo, avevano conseguito maggiori riduzioni di prezzo dalla manovra; ii) un insufficiente trasferimento delle informazioni dal livello centrale a quello periferico; iii) una parziale o insufficiente organizzazione a livello regionale che prevedesse interventi tesi a massimizzare gli effetti della manovra stessa. In generale, la precisa individuazione delle motivazioni alla base della variabilità regionale dell'impatto economico della manovra richiederebbe un approfondimento con una metodologia specifica che, tuttavia, esula dagli obiettivi dell'attuale analisi.

Infine, alcune considerazioni metodologiche sulla manovra potrebbero meritare ulteriori valutazioni. Al riguardo, le conseguenze sui pazienti della manovra potrebbero essere state di natura economica e/o terapeutica. Infatti, è possibile che i pazienti, a parità di principi attivi, possano aver ottenuto una riduzione della quota di compartecipazione alla spesa a loro carico, nel caso specifico dei medicinali inseriti nelle liste di trasparenza AIFA, derivante da un ridotto differenziale di prezzo conseguente alla manovra, rispetto al prezzo di riferimento.

In effetti, a fronte di una crescita annuale nazionale di questa quota di spesa a carico del cittadino compresa tra il

5,4% e l'8,6% negli anni precedenti alla manovra, successivamente tale crescita si riduce sensibilmente a poco più del 2% all'anno [2, 14]. Dal punto di vista terapeutico, alcuni pazienti potrebbero aver avuto una riduzione dell'aderenza e/o della *compliance* a trattamenti cronici per effetto di un cambio post-manovra del medicinale prescritto [15], tuttavia tale eventualità appare più teorica che concreta, anche nel caso dei pochi prodotti che hanno subito una riclassificazione in fascia C. In effetti, in considerazione della prevalente vocazione di manovra di finanza pubblica, più che di intervento mirato ad incrementare l'appropriatezza nell'uso della medicinali, appare del tutto teorico un potenziale impatto della manovra in termini di efficacia complessiva delle cure.

In conclusione, la manovra di governo della spesa farmaceutica sui raggruppamenti di medicinali terapeuticamente assimilabili e di rinegoziazione dei prezzi dei farmaci biotecnologici a brevetto scaduto ha generato una riduzione della spesa farmaceutica per complessivi 405 milioni di euro su base annua, ben al di sopra degli obiettivi prefissati. L'attività negoziale ha consentito una competizione tra i soggetti coinvolti, generando un maggiore risparmio rispetto all'atteso del +37,2%, corrispondente ad un valore di +90 milioni di euro su base annua (ovvero +270 milioni di euro nel triennio di previsione della manovra). In termini di governance, questo studio ha evidenziato che il potere monop-

sonico esercitato dallo Stato nell'ambito dell'attività negoziale per tipologie di medicinali per le quali le aziende farmaceutiche non potevano contemporaneamente esercitare un potere monopolistico (i.e. diversamente dal caso di farmaci innovativi e/o per il trattamento di malattie rare), ha avuto rilevanti effetti economico-finanziari, favorendo la concorrenza tra soggetti economici, senza compromettere i livelli di garanzia nella tutela della salute.

Disclosures

I contenuti del presente lavoro esprimono la visione personale degli autori e non riflettono né la posizione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, né quella delle sue Commissioni. Pierluigi Russo ha contribuito alla redazione del presente manoscritto nell'ambito dell'accordo tra Agenzia Italiana del Farmaco e il Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara sottoscritto il 20 novembre 2017 (N° HR/124958/P).

Gli autori dichiarano l'assenza di un conflitto di interesse nella redazione del presente articolo.

Bibliografia

- Pammolli F, Riccaboni M, Magazzini L. The sustainability of European health care systems: beyond income and aging. *Eur J Health Econ.* 2012 Oct;13(5):623-34.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.
- Conferenza Stato-Regioni. Intesa tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano concernente l'individuazione di misure di razionalizzazione e di efficientamento della spesa del Servizio Sanitario Nazionale. 2 Luglio 2015 (<http://www.regioni.it/sanita/2015/07/24/conferenza-stato-regioni-del-02-07-2015-intesa-tra-governo-regioni-e-province-autonome-di-trento-e-di-bolzano-concernente-lindividuazione-di-misure-di-razionalizzazione-e-di-efficientamento-415145/>).
- Decreto-Legge 19 giugno 2015, n. 78 (DL 78/2015). Disposizioni urgenti in materia di enti territoriali. Disposizioni per garantire la continuità dei dispositivi di sicurezza e di controllo del territorio. Razionalizzazione delle spese del Servizio sanitario nazionale nonché norme in materia di rifiuti e di emissioni industriali (GU n.140 del 19-6-2015 - Suppl. Ordinario n. 32), convertito con modificazioni in Legge 6 agosto 2015, n. 125 (in S.O. n. 49, relativo alla G.U. 14/08/2015, n. 188).
- Determina AIFA n. 1267 del 06 ottobre 2015. Rinegoziazione del prezzo di rimborso dei medicinali per uso umano a carico del Servizio sanitario nazionale, nell'ambito di raggruppamenti di medicinali terapeuticamente assimilabili (G.U. Serie Generale n. 234 dell'8 ottobre 2015).
- Determina AIFA n.1525 del 24 novembre 2015. Procedura di pay-back (articolo 9-ter, commi 10, lettera b) e 11 della legge n.125/2015) – Anni 2015-2016-2017 (G.U. Serie Generale n. 282 del 3 dicembre 2015).
- Determina AIFA n.1252 del 25 settembre 2015. Rinegoziazione del prezzo di rimborso dei medicinali biotecnologici (G.U. Serie Generale n. 227 del 30 settembre 2015).
- Bettiol A, Bolcato J, Pirolo R, Franchin G, Deambrosi P, Giusti P, Chinellato A. L'impatto della manovra AIFA sui costi di trattamento con ICS-LABA: focus sui pazienti affetti da asma e BPCO. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2016;3(3):115-124.
- Ministero della Salute, Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica. Tracciabilità del farmaco. (http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=tracciabilita%20farmaco)
- Luiza VL, Chaves LA, Silva RM, Emmerick ICM, Chaves GC, Fonseca de Araújo SC, Moraes EL, Oxman AD. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational use of medicines. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD007017. DOI: 10.1002/14651858.CD007017.pub2.
- Acosta A, Ciapponi A, Aaserud M, Vietto V, Austvoll-Dahlgren A, Kösters JP, Vacca C, Machado M, Diaz Ayala DH, Oxman AD. Pharmaceutical policies: effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD005979. DOI: 10.1002/14651858.CD005979.pub2.
- Vogler S, Zimmermann N, de Joncheere K. Policy interventions related to medicines: Survey of measures taken in European countries during 2010–2015. *Health Policy* 2016;120:1363–1377.
- Leopold C, Mantel-Teeuwisse AK, Vogler S, Valkova S, de Joncheere K, Leufkens HGM, Wagner AK, Ross-Degnan D, Laing R. Effect of the economic recession on pharmaceutical policy and medicine sales in eight European countries. *Bull World Health Organ* 2014;92:630–640D doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.129114>
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018.
- Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):331-42.