Fondazione Roche

2030 LA SOSTENIBILITÀ DELLA SALUTE

NUOVI EQUILIBRI TRA DATI, WELFARE E SSN

A cura di
Francesco Frattini e Fausto Massimino

edra

Fondazione Roche

2030 LA SOSTENIBILITÀ DELLA SALUTE

NUOVI EQUILIBRI TRA DATI, WELFARE E SSN

A cura di
Francesco Frattini* e Fausto Massimino**

*Segretario Generale Fondazione Roche
**Direttore Generale Fondazione Roche

edra

Copyright © 2024
EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale o parziale
con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm
e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Ludovico Baldessin
Chief Executive Officer

Susanna Garofalo
Project Director

Alessia Scotton
Editorial Project Manager

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di marzo 2024 presso
"Press Grafica" S.r.l., Gravellona Toce (VB), Italia

GLI AUTORI

GIOVANNI BAGLIO
Direttore UOC Ricerca, PNE, Rapporti Internazionali – Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

ANDREA BRAMBILLA
Researcher – Dipartimento ABC Politecnico di Milano – Architecture Built environment Construction engineering Design & Health Lab

LUIGI BOBBA
Presidente Fondazione Terzjus

GIUDITTA CALLEA
SDA Bocconi School of Management, Osservatorio MaSan

STEFANO CAPOLONGO
Direttore Dipartimento ABC, Coordinatore Scientifico Design & Health Lab, Politecnico di Milano

MARCO CAVALERI
Head of Health Threats and Vaccines Strategy, European Medicine Agency (EMA)

ORIANA CIANI
SDA Bocconi School of Management

EVELINA COLACINO
Université de Montpellier, Institut Charles Gerhardt, France

ANNAMARIA COLAO
Professore Ordinario di Endocrinologia, Chairholder Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile", Università degli Studi di Napoli Federico II

CARLA COLLICELLI
Senior Expert per le relazioni istituzionali Alleanza Italiana per lo Sviluppo Sostenibile (ASviS)

GIOVANNI CORRAO
Università degli Studi di Milano-Bicocca; Direttore del Centro Interuniversitario di Health-care Research & Pharmacoepidemiology; Presidente Advanced School of Public Health

MARCELLO CUOMO
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

NICCOLÒ CUSUMANO
SDA Bocconi School of Management, Osservatorio MaSan

BRUNO DALLAPICCOLA
Direttore scientifico Emerito Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

GIANCARLO DEL CORNO
Sena & Partners

ALESSANDRO DE NICOLA
Presidente, The Adam Smith Society

FRANCESCO DENTALI
Presidente Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)

GIORGIA DURANTI
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

ERICA EUGENI
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

CARLO FAVARETTI
Presidente onorario Società Italiana Health Technology Assessment (SIHTA)

GIUSEPPE FRANCO FERRARI
Professore Emerito di Diritto costituzionale, Università L. Bocconi

FRANCESCO FRATTINI
Segretario Generale Fondazione Roche

BARBARA GIORDANI
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

ENRICO GIOVANNINI
Portavoce Alleanza Italiana per lo Sviluppo Sostenibile (ASviS)

FURIO GRAMATICA
Direttore Sviluppo Innovazione, Fondazione don Gnocchi IRCCS

GIANLUIGI GRECO
Presidente Associazione Italiana per l'Intelligenza Artificiale (AIxIA)

ELISA GUGLIELMI
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

FRANCESCO LONGO
GERGAS/SDA Bocconi e Social and Political Science Department, Università L. Bocconi

DARIO MANFELLOTTO
Presidente Fondazione Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)

MARCO MARCHETTI
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

PAOLO MARCHETTI
Presidente Fondazione per la Medicina Personalizzata (FMP)

MAURO MARÈ
Università della Tuscia e Osservatorio sul Welfare, Luiss Business School

NELLO MARTINI
Presidente della Fondazione Ricerca e Salute (ReS)

FAUSTO MASSIMINO
Direttore Generale Fondazione Roche

ROBERTO MAURI
Già Direttore La Meridiana - Paese ritrovato

PIETRO MERLINO
Legance, Roma

AGOSTINO MIGONE DE AMICIS
Studio legale Lea, Presidente Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali

CARLO PICCINNI
Ricercatore Fondazione Ricerca e Salute (ReS)

PIERO POCCIANTI
Coordinatore del board industriale di Associazione Italiana per l'Intelligenza Artificiale (AIxIA)

ANNA MARIA PORRINI
Medical Affairs and Clinical Operation Head, Roche S.p.A

GABRIELLA PRAVETTONI
Università degli Studi di Milano

SIMONA RE
Clinical Operation Portfolio Leader, Roche S.p.A

MASSIMO RICCABONI
Scuola IMT Alti Studi Lucca

WALTER RICCIARDI
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

CARLO RICCINI
Vice Direttore Generale Farmindustria

PIERLUIGI RUSSO
Direttore Ufficio Registri di monitoraggio e dell'Ufficio Valutazioni Economiche, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

MARIA CRISTINA SANDRINI
Direttore Sanitario La Meridiana, Società Cooperativa Sociale

SERENA SILEONI
Università Suor Orsola Benincasa; Senior fellow Istituto Bruno Leoni

ROBERTA SILIQUINI
Università di Torino; Presidente Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

SILVIA STEFANELLI
Studio legale Stefanelli e Stefanelli

MILENA VAINIERI
Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa

VERONICA VECCHI
SDA Bocconi School of Management, Osservatorio MaSan

STEFANO VELLA
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

GIADA VENIER
Policy Officer, Direzione Sviluppo Innovazione, Fondazione don Gnocchi IRCCS

DAVIDE ZACCAGNINI
Founder e CEO di Agora Labs

SOMMARIO

Presentazione XI
Francesco Frattini, Fausto Massimino

Introduzione. Non c'è benessere senza sostenibilità ecosistemica XIII
Carla Collicelli, Enrico Giovannini

DATI CLINICI E SOSTENIBILITÀ

Sostenibilità e Oncologia Mutazionale. Le condizioni necessarie per realizzare un "Progetto Paese" e garantire l'equità di accesso 3
Paolo Marchetti, Nello Martini, Carlo Piccinni

Nuovo Regolamento HTA e sostenibilità 11
Marco Marchetti

Gli accordi di condivisione del rischio tra incertezza e sostenibilità 17
Massimo Riccaboni

I dati, il futuro efficace ed efficiente nella governance farmaceutica 20
Pierluigi Russo

Uso secondario dei dati e sostenibilità per l'impresa e per il SSN. Nuove tecnologie: come rendere il dato sanitario strumento di sostenibilità per il SSN 25
Davide Zaccagnini

Real-World Evidence: dati e sostenibilità 30
Giovanni Corrao

Sostenibilità, PROMs e PREMs 38
Oriana Ciani, Milena Vainieri

Sostenibilità e valutazione degli esiti 42
Giovanni Baglio, Erica Eugeni, Barbara Giordani, Marcello Cuomo, Elisa Guglielmi, Giorgia Duranti

L'Intelligenza Artificiale: applicazioni in campo sanitario 46
Gianluigi Greco, Piero Poccianti

SSN E I FUTURI LIVELLI DI SOSTENIBILITÀ

La sostenibilità della salute: quale ruolo per le farmacie? 53
Serena Sileoni

Sostenibilità del SSN: problema di patto sociale, di priorità o di equilibrio di bilancio? 56
Francesco Longo

Programmazione della sostenibilità 61
Carlo Favaretti

Sostenibilità, prevenzione e diagnosi precoce 64
Roberta Siliquini

Governance farmaceutica e sostenibilità 68
Carlo Riccini

La valutazione economica e contabile delle terapie geniche 75
Mauro Marè

Procurement sostenibile in sanità: riflessioni ed evidenze 79
Giuditta Callea, Niccolò Cusumano, Veronica Vecchi

Prevenzione e strategie vaccinali per la sostenibilità dell'Europa 83
Marco Cavaleri

SOSTENIBILITÀ, RICERCA E SALUTE

Sostenibilità e ricerca clinica 89
Anna Maria Porrini, Simona Re

Sostenibilità, cronicità e diabesità 94
Annamaria Colao

Sostenibilità e innovazione terapeutica 98
Francesco Dentali, Dario Manfellotto

Sostenibilità, ricerca e cura delle malattie rare 103
Bruno Dallapiccola

SOSTENIBILITÀ, DIRITTI E SOCIETÀ

La sostenibilità della salute planetaria 109
Walter Ricciardi

Sostenibilità e diritti 112
Giuseppe Franco Ferrari

Sostenibilità e relazioni umane 116
Gabriella Pravettoni

Sostenibilità, accesso alle cure e prezzo dei farmaci 120
Stefano Vella

Antitrust e sostenibilità economica del SSN 128
Pietro Merlino

Sostenibilità e brevetti farmaceutici 137
Giancarlo Del Corno

Ricerca clinica indipendente e sostenibilità del SSN 141
Agostino Migone De Amicis

Dispositivi medici e tecnologia digitale, tra sostenibilità e privacy: proposta per un nuovo patto di collaborazione sui dati 146
Silvia Stefanelli

Partnership pubblico-privato e sostenibilità 152
Alessandro De Nicola

Sostenibilità e ruolo dei caregiver 164
Roberto Mauri, Maria Cristina Sandrini

Sostenibilità e volontariato di competenza 169
Luigi Bobba

SOSTENIBILITÀ, AMBIENTE E SALUTE

Sostenibilità e innovazione tecnologica nella riabilitazione e nella *Long Term Care* 175
Furio Gramatica, Giada Venier

Sostenibilità e produzione farmaceutica 178
Evelina Colacino

Sostenibilità e "ospedali del futuro" 182
Stefano Capolongo, Andrea Brambilla

PRESENTAZIONE

Come forse qualcuno ricorderà, nel 2022 la Fondazione Roche aveva deciso di approfondire con una propria pubblicazione la tematica dei dati personali e del loro utilizzo nel sistema sanitario.

In questo contesto, diversi autori, sia pure da prospettive differenti, avevano evidenziato che i dati – oltre a rappresentare una risorsa di valore inestimabile per la ricerca e per la migliore cura dei pazienti – possono costituire una leva per la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nella misura in cui, per esempio, le corrette analisi dei dati di *Real-World Evidence* possono favorire le scelte più appropriate in materia di diagnosi e terapie da parte dei decisori pubblici.

Analogamente, la stessa possibilità di utilizzo secondario dei dati introduce un fattore di sostenibilità nella ricerca e nella stessa assistenza dei pazienti.

Ci è quindi parso che, in sintonia con l'obiettivo statutario della Fondazione Roche di incentivare il dibattito pubblico e istituzionale su tematiche rilevanti per la salute e per i cittadini, il percorso intrapreso si potesse evolvere verso un'ulteriore fase, che preveda di affrontare in modo più specifico la tematica della sostenibilità nel sistema sanitario.

Muovendosi dunque in ideale continuità con gli argomenti trattati nelle precedenti edizioni, con la pubblicazione del 2023 la Fondazione si propone di affrontare un argomento di estrema attualità, cercando di individuare e sviluppare un angolo di visuale ben distinto da quelli più praticati nel dibattito pubblico, che si focalizzano prevalentemente sui temi riconducibili alle categorie *Environmental, Social* e *Governance* (ESG).

D'altra parte, anche quando la discussione riguarda in modo più specifico l'argomento della sostenibilità nella sanità, soltanto raramente le valutazioni espresse si discostano da un approccio che – per quanto comprensibile nei suoi contenuti – si rivela piuttosto convenzionale e semplicistico, laddove fa coincidere il concetto di sostenibilità con l'obiettivo di un risparmio immediatamente quantificabile per il SSN.

Senza rimuovere una simile priorità e la sua rilevanza dall'ambito della discussione, è infatti nostra convinzione che la tematica della sostenibilità debba essere sviluppata

anche in un modo più articolato e secondo una molteplicità di prospettive, scientifiche, economiche e giuridiche, tale da restituire al dibattito la complessità e la ricchezza che gli appartiene.

Così, accanto alla questione della negoziazione e del prezzo dei medicinali, i diversi contributi analizzano profili più innovativi, come quelli che correlano la sostenibilità alla ricerca clinica, alle terapie avanzate, alle tecnologie digitali o, ancora, ai diritti dei cittadini.

Non ci sfugge infatti che anche in questo contesto è indispensabile perseguire e realizzare un corretto equilibrio tra argomenti, impostazioni culturali ed esperienze diverse, e che quindi sia necessario dare voce a opinioni differenti e, a questo fine, abbiamo coinvolto autorevoli esperti che hanno esplorato la questione da angoli di visuale spesso complementari tra loro, in modo da integrare le argomentazioni più ricorrenti con riflessioni non necessariamente rientranti nel *mainstream*.

Ovviamente la Fondazione Roche non ha la pretesa di avere esaurito e risolto un dibattito che si presta comunque a maggiori sviluppi, ma è nostro auspicio che si possa contribuire ad alimentare un dialogo collettivo che, ove ispirato da un comune obiettivo di tutela del SSN e dei pazienti, non può che essere proficuo.

Per questo motivo, siamo certi che, quanto più la nostra pubblicazione potrà essere diffusa e oggetto di dibattito, tanto più sarà possibile per la Fondazione Roche raccogliere e recepire commenti e orientamenti non necessariamente sovrapponibili a quelli già presenti nel nostro volume, ma certamente utili a promuovere ulteriori ragionamenti, che potranno ispirare i nostri prossimi interventi, con la speranza che possano contribuire a rendere attuale e concreta una sostenibilità della salute che rafforzi il SSN, i diritti dei cittadini e degli operatori economici.

Francesco Frattini
Segretario Generale Fondazione Roche

Fausto Massimino
Direttore Generale Fondazione Roche

INTRODUZIONE
NON C'È BENESSERE SENZA SOSTENIBILITÀ ECOSISTEMICA

Carla Collicelli
Senior Expert per le relazioni istituzionali Alleanza Italiana per lo Sviluppo Sostenibile (ASviS)

Enrico Giovannini
Portavoce Alleanza Italiana per lo Sviluppo Sostenibile (ASviS)

È ormai chiaro che non ci può essere né benessere né welfare – come sistema condiviso di tutela e promozione del benessere – senza rispetto degli equilibri ecosistemici e della sostenibilità intergenerazionale. Ma se ci guardiamo alle spalle, e riflettiamo sullo sviluppo del Paese dal secondo dopoguerra in poi, dobbiamo riconoscere che si tratta di un'acquisizione relativamente recente.

Per quanto riguarda il sociale e il welfare, la ripresa postbellica è stata caratterizzata da una forte corsa al benessere, che ha costituito un formidabile motore di crescita socioeconomica e di emancipazione culturale. Ma a partire dagli anni Novanta, e poi sempre più con il nuovo millennio, sono emerse diverse contraddizioni e lacune rispetto al modello di sviluppo intrapreso, un modello messo alla prova dalla globalizzazione e dalla modernizzazione tecnologica, e che si andava dimostrando sempre più incapace di affrontare in maniera adeguata le disuguaglianze e la nuova complessità epidemiologica, scientifica e sociale. Una sorta di "eterogenesi dei fini" rispetto agli obiettivi originari di un welfare nato per garantire benessere e giustizia sociale per tutti, e che si trova ad alimentare disagi e disuguaglianze, solo parzialmente mitigati dal lavoro di cura svolto da famiglie, società civile e terzo settore. Squilibri demografici e lavorativi, crisi fiscale, problemi di sostenibilità finanziaria, mancanza di efficacia e di equità, crescente insicurezza, insoddisfazione, ansia sociale e perdita di fiducia e solidarietà si presentano da quel momento in poi come minacce per il benessere e la vita delle persone.

In particolare in sanità, l'inadeguatezza quantitativa, e in qualche caso anche qualitativa, dell'offerta pubblica, la debolezza degli investimenti materiali e immateriali, e soprattutto il mancato rispetto dei principi di universalismo, presa in carico e prevenzione, alla base della legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale, vengono additati da quel periodo in poi come mali crescenti, e appare particolarmente carente la cosiddetta medicina del territorio o sanità di comunità, che dovrebbe costituire la base larga della piramide che fa da filtro rispetto ai livelli superiori del sistema.

Molti sono stati negli anni gli sforzi messi in campo dalla comunità scientifica per mettere a fuoco tutto ciò; si è sviluppata nel tempo una vasta letteratura e sono stati condotti numerosi studi e ricerche che mettevano in evidenza come la salute si basi su di un processo sistemico, che include il benessere dell'ambiente: un "sistema psico-somato-ambientale" secondo la formulazione coniata dal CENSIS alla fine del secolo scorso. Un approccio olistico che, in realtà, era stato lanciato molto tempo prima, con la formulazione nella Conferenza Internazionale sull'Assistenza Sanitaria Primaria ad Alma Ata nel 1978, da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, del principio della "Salute in tutte le politiche". E con l'introduzione del termine di *One Health* da parte della Wildlife Conservation Society nel 2004, anche se il concetto è stato utilizzato per molti anni quasi esclusivamente in relazione alla salute animale, alla sicurezza degli alimenti e all'antibiotico-resistenza.

Quella che è mancata per molti anni è stata la presa di coscienza da parte delle Istituzioni della gravità della transizione sociale e ambientale in corso e dei rischi che si correvano. E solo oggi possiamo dire che il desiderio di cambiamento trovi finalmente una sponda di attracco verso nuovi e più positivi equilibri nella proposta di un modello sociale e sanitario nuovo, basato sui principi di sostenibilità ecosistemica e intergenerazionale.

L'anno cruciale per una vera presa di consapevolezza più ampia è il 2015, quando l'acuirsi della crisi climatica e ambientale contribuisce a definire meglio il quadro dei problemi del benessere e della salute, richiamando l'attenzione sul ruolo dell'inquinamento, della riduzione della biodiversità, della mancanza di preparazione rispetto alle crisi ambientali ed epidemiologiche e della crescita delle disuguaglianze e della povertà. Sono di quell'anno sia l'Enciclica *Laudato si'*, di Papa Francesco, sia l'*Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile*, varata dall'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) e siglata da 193 Paesi del mondo, che pone all'attenzione generale, attraverso 17 macro-obiettivi e centinaia di target, il tema delle interconnessioni tra ambiente, economia, sociale e Istituzioni. E – per quanto riguarda la salute – l'importanza dei determinanti relativi a tutti gli ambiti della vita collettiva (scuola, formazione, lavoro, economia, stili di vita, ambiente, energia ecc.) e la necessità di adottare un approccio circolare e sostenibile. Il che significa attenzione per molte tematiche tradizionalmente considerate estranee al settore, come i trasporti, l'incidentalità stradale, gli stili di vita, di alimentazione e di consumo, le problematiche del clima e degli eventi catastrofici, la questione dell'etica pubblica e della corruzione, gli sprechi di risorse, l'organizzazione delle città e del lavoro.

Le contraddizioni sono poi esplose in maniera drammatica con la pandemia da COVID-19, che ha prodotto l'aumento della cosiddetta "povertà sanitaria" (l'impoverimento causato da eventi sanitari catastrofici) e ha portato alla luce le carenze macroscopiche nei campi della prevenzione e della cura a lungo termine. Come documentato dai tanti dati disponibili a livello nazionale e internazionale[1], nonché dall'indice sintetico elaborato dall'Alleanza Italiana per lo Sviluppo Sostenibile (ASviS) che misura l'avanzamento dell'Italia rispetto all'Obiettivo 3 dell'Agenda ONU (Salute e benessere per tutti e a tutte le età)[2]. La pandemia da COVID-19 ha confermato le preoccupazioni precedenti e ha rafforzato soprattutto la consapevolezza della necessità di una salda cooperazione

internazionale, intersettoriale e interdisciplinare, e di una strategia e di una governance di settore basate sui principi di "One Health" e di "Salute in tutte le politiche".

Ed è del 2022, nel mese di febbraio, l'importante passo avanti compiuto in Italia con l'inserimento in Costituzione del principio della "*tutela dell'ambiente, della biodiversità e degli ecosistemi, anche nell'interesse delle future generazioni*" (all'articolo 9) e di quello della salute e dell'ambiente tra i vincoli dell'iniziativa economica privata (all'articolo 41).

Oggi è chiaro a tutti che adeguati progressi di salute e benessere potranno essere raggiunti solo se si otterranno progressi in tutti i settori, in un'ottica di sviluppo armonico e rispettoso degli equilibri tra sfera naturale, sfera sociale e sfera istituzionale. Secondo importante concetto della strategia della sostenibilità è quello di circolarità, inteso come criterio di massima valorizzazione del capitale umano, sociale e materiale, evitando ogni spreco e ogni forma di esclusione ed emarginazione, e producendo equilibri virtuosi e rispettosi del bene comune.

Il lavoro che ASviS svolge attraverso i suoi gruppi di lavoro, e in particolare quello dedicato all'Obiettivo 3, punta proprio a stimolare la riflessione sulla necessità di affrontare una vera e propria ricostruzione in senso sostenibile del nostro stato sociale e della nostra sanità sulla base della connessione con gli altri obiettivi, e in particolare con quelli legati all'istruzione e educazione, alla tutela delle realtà più disagiate, al rispetto delle differenze di genere e all'alimentazione, alla ricerca scientifica. E dal punto di vista delle iniziative concrete, il Gruppo di lavoro ha lanciato nel 2018 un *Decalogo sulla salute*, che elenca in 10 punti gli obiettivi e le azioni prioritarie del settore (dalla prevenzione all'informazione sanitaria, alla continuità assistenziale, all'appropriatezza, alla collaborazione tra pubblico e privato, all'integrazione tra sociale e sanitario, al rafforzamento della ricerca biomedica, all'equità). Nel luglio 2019 è stato presentato un contributo in occasione della Maratona di incontri organizzata dal Ministero della Salute per la definizione del nuovo *Patto per la salute*. Nel 2020, poco dopo lo scoppio della pandemia, è stato prodotto un Position Paper dal titolo "Salute e non solo Sanità. Come orientare gli investimenti in sanità in un'ottica di sviluppo sostenibile". E nel 2022 è stato pubblicato il Quaderno "Salute globale e determinanti sociali, ambientali, economici. Una nuova consapevolezza dopo la pandemia da COVID-19".

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. OECD, Health at a Glance: Europe 2022. State of health in the EU cycle.
2. ASviS, Rapporto 2022. L'Italia e gli Obiettivi di sviluppo sostenibile.

DATI CLINICI E SOSTENIBILITÀ

SOSTENIBILITÀ E ONCOLOGIA MUTAZIONALE
LE CONDIZIONI NECESSARIE PER REALIZZARE UN "PROGETTO PAESE" E GARANTIRE L'EQUITÀ DI ACCESSO

Nello Martini
Presidente della Fondazione Ricerca e Salute (ReS)

Carlo Piccinni
Ricercatore Fondazione Ricerca e Salute (ReS)

Paolo Marchetti
Presidente Fondazione per la Medicina Personalizzata (FMP)

PREMESSA

In oncologia si stanno progressivamente sviluppando e rendendo disponibili i test di profilazione genomica estesa (NGS) con pannelli anche oltre i 500 geni, il cui costo sta progressivamente riducendosi in modo sostanziale, rendendo presumibile che nei prossimi anni i test NGS faranno parte della normale refertazione della pratica clinica oncologica.

Lo sviluppo in oncologia del modello mutazionale si aggiunge al modello istologico e a quello agnostico[1]; tuttavia, il modello mutazionale differisce in modo sostanziale in quanto si riferisce a pazienti in fase metastatica che hanno esaurito le linee di trattamento disponibili e che possono usufruire, sulla base della NGS, di trattamenti a target molecolare con farmaci non ancora autorizzati e rimborsati per la specifica mutazione.

Anche nel modello istologico e agnostico sono disponibili trattamenti a target molecolare per uno specifico sito del tumore o per una specifica mutazione indipendentemente dalla sede del tumore. Però, in tali casi i trattamenti sono autorizzati e rimborsati dall'European Medicines Agency (EMA) e dalle agenzie regolatorie nazionali, sulla base degli studi clinici e dei dossier registrativi; inoltre, la loro prescrizione non richiede la valutazione da parte dei "Molecular Tumor Board" (MTB), in quanto esiste una relazione di efficacia comprovata tra le mutazioni genomiche druggable e i farmaci oncologici target.

Nel modello mutazionale invece, i trattamenti risultano *off-label* in presenza di mutazioni con sede diversa da quella autorizzata, oppure perché i farmaci sono in fase di sviluppo (Fase II-Fase III) e quindi non ancora autorizzati e rimborsati.

In Italia e a livello internazionale, esistono centri di eccellenza che già applicano l'Oncologia Mutazionale per il tramite di MTB di grande competenza.

L'obiettivo di questo articolo non è di promuovere in Italia l'attivazione di ulteriori centri di eccellenza, ma di presentare lo sviluppo di un progetto nazionale "Progetto Paese", per fare in modo che le opportunità di terapie e di ricerca della Oncologia Mutazionale abbiano carattere di equità di accesso per i malati in ogni Regione, evitando ulteriori disuguaglianze nel sistema.

Le condizioni scientifiche, istituzionali e regolatorie necessarie per raggiungere questo obiettivo possono essere riassunte in sei punti fondamentali.

Le condizioni scientifiche, istituzionali e regolatorie per definire un progetto nazionale sull'Oncologia Mutazionale

1. Il consenso scientifico (Documenti di consenso)
2. La istituzione dei MTB e dei Centri NGS
3. L'accesso e il finanziamento dei test di profilazione genomica
4. L'accesso e il finanziamento dei farmaci oncologici
5. La Piattaforma genomica nazionale
6. Una Academy nazionale: Corso superiore online in Oncologia Mutazionale

1. IL CONSENSO SCIENTIFICO (DOCUMENTI DI CONSENSO)

Nessun cambiamento in oncologia, così come in altre discipline, può essere implementato se prima non si raggiunge un consenso scientifico, espresso tramite documenti sottoscritti dalle società scientifiche e con un endorsement pubblico da parte delle associazioni dei pazienti e dei cittadini.

Infatti, nell'ottica del cambiamento, le norme non precedono ma seguono e implementano il consenso scientifico acquisito.

Nel 2017 è stato pubblicato il primo Documento di consenso sulla Oncologia Mutazionale, dal titolo "Dalla istologia al Target"[2], a cui sono seguiti nel 2020 il Documento di consenso di ISS/FICOG[3], di AIOM[4], di ACC[5] e infine il Documento di consenso sullo sviluppo e sulla organizzazione della Oncologia Mutazionale in Italia[6], coordinato dalla Fondazione Ricerca e Salute (ReS), che è stato condiviso e sottoscritto dalle società scientifiche (ACC, AIOM, Periplo, CIPOMO, SIAPEC, FMP) e da Cittadinanzattiva e FAVO.

L'espressione e la formalizzazione del consenso scientifico e sociale sulla Oncologia Mutazionale costituisce un presupposto necessario e pregiudiziale per le ulteriori iniziative istituzionali e regolatorie.

2. LA ISTITUZIONE DEI MTB E DEI CENTRI NGS

L'analisi e l'interpretazione dei referti di profilazione genomica, e la individuazione di eventuali trattamenti target, sono attività molto complesse che necessitano di competenze inter- e multidisciplinari. Da qui la necessità di istituire gli MTB in cui, oltre alle competenze oncoematologiche, sono presenti conoscenze ed esperienze di anatomia patologica, genetica molecolare, farmacologia clinica, farmacia ospedaliera e di altre figure che possono integrare e di volta in volta partecipare al MTB.

Attualmente, in Italia sono stati istituiti con Delibera della Giunta regionale 10 MTB nelle Regioni (Veneto, Toscana, Campania, Liguria, Piemonte, Sicilia, Puglia, Calabria, Abbruzzo e Marche).

Si tratta di iniziative che hanno anticipato l'evoluzione della Oncologia Mutazionale in Italia, con la conseguenza che gli MTB istituiti risultano molto diversi per composizione, per organizzazione, per compiti e per attività.

Era quindi necessario evitare una proliferazione incontrollata dei MTB, attraverso un intervento legislativo che definisse in maniera strutturata composizione, funzioni, competenze e organizzazione del MTB in ogni Regione, inserendo gli MTB nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali.

Tale norma, è stata recepita in legge (Legge 29 dicembre 2021, n. 233) a cui è seguito il Decreto Ministeriale attuativo, adottato d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 16 agosto 2023.

In questo modo, l'Italia si potrà avvalere di una rete strutturata di MTB e di un centro di coordinamento nazionale dei MTB, per monitorare la istituzione e le attività svolte a livello regionale.

Analogamente ai MTB, la norma ha previsto la istituzione in ogni Regione dei centri per l'esecuzione dei test NGS secondo specifici e documentati criteri di esperienza, di volume di attività e di adeguatezza logistica e strutturale, con certificazioni e controlli di qualità.

3. L'ACCESSO E IL FINANZIAMENTO DEI TEST DI PROFILAZIONE GENOMICA

Alla istituzione degli MTB e dei Centri NGS, era necessario assicurare un fondo per l'accesso e la rimborsabilità dei test NGS di profilazione genomica.

Un primo fondo per i test NGS è stato istituito con la Legge di Bilancio 2022, con una dotazione pari a 5 milioni di euro per gli anni 2022 e 2023 per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) che presenta una più alta presenza di mutazioni genomiche; alla norma è seguito il Decreto Ministeriale di ripartizione dei fondi per ogni Regione.

Un secondo fondo di 200.000 euro per il triennio 2023-2025 è stato istituito con la Legge di Bilancio 2023 e tale fondo è stato ridistribuito alle Regioni.

È evidente che deve essere trovata una soluzione strutturata e continuativa per l'accesso e la rimborsabilità dei test NGS di profilazione genomica: tale soluzione è costituita

dall'inserimento dei test NGS nel nuovo Nomenclatore LEA con le tariffe che, tuttavia, nella versione che entrerà in vigore il 1° gennaio 2024 non conterrà i test NGS.

È pertanto necessario prevedere, nella Legge di Bilancio, un fondo ponte che eviti il blocco dell'accesso e della rimborsabilità dei test NGS e ne consenta l'inserimento nel primo aggiornamento dei LEA.

4. L'ACCESSO E IL FINANZIAMENTO DEI FARMACI ONCOLOGICI

L'aspetto più complesso è costituito dall'accesso e dalla rimborsabilità dei farmaci derivanti dal modello mutazionale sulla base delle decisioni assunte dal MTB.

La complessità dell'accesso ai farmaci derivanti dal modello mutazionale sulla base delle decisioni assunte dal MTB deriva dal fatto che nel modello istologico e nel modello agnostico (Figura 1) i farmaci vengono autorizzati dall'EMA e rimborsati dalle agenzie regolatorie nazionali per la prescrizione da parte degli oncologi. Nel modello mutazionale, invece, i farmaci derivano dalla profilazione genomica di pazienti metastatici che hanno esaurito le linee di trattamento disponibili e, quindi, si tratta di farmaci in fase di sperimentazione clinica o non registrati e rimborsati per quella specifica mutazione o per la sede della mutazione.

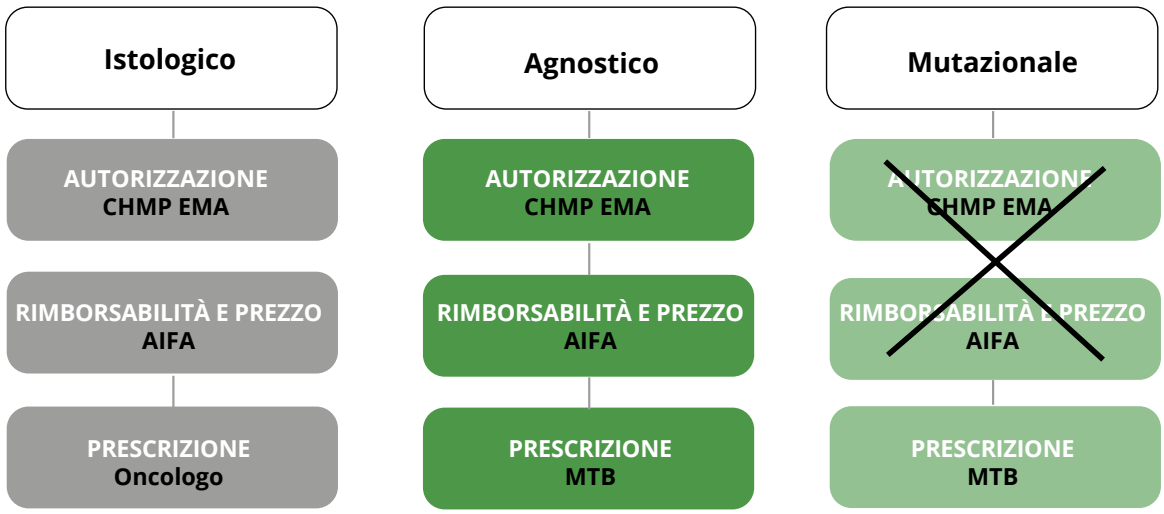

Figura 1. I tre modelli in oncologia (istologico, agnostico e mutazionale).

Tradizionalmente si è cercato l'accesso ai farmaci del modello mutazionale attraverso le procedure della Legge 648/96, dell'uso compassionevole (Decreto Ministeriale 8 maggio 2003) o del fondo dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 5% (Legge 326/2003, art. 48).

Tuttavia, si tratta di procedure e di norme che non sono state pensate per il modello mutazionale e pertanto non sono adeguate a rispondere alle sue caratteristiche. Basti pensare che i tempi per ottenere l'accesso ai farmaci richiesti, attraverso tali procedu-

re, sono spesso superiori alle aspettative di vita del paziente e, in ogni caso, le decisioni terapeutiche del MTB vanno implementate immediatamente data la condizione di criticità del paziente.

Una possibile soluzione per l'accesso ai farmaci nell'ambito del modello mutazionale può essere derivata dal Decreto Ministeriale 30 novembre 2021 (Decreto attuativo della Legge 3/2008), che prevede che i dati e i risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro e degli studi osservazionali possono essere ceduti alle aziende farmaceutiche ai fini registrativi.

Ciò consente di instaurare una nuova procedura regolatoria per l'accesso ai farmaci oncologici del modello mutazionale – procedura definita *sub iudice* – implementabile secondo i seguenti tre step:

- **Step 1**: il farmaco viene fornito dalle aziende farmaceutiche senza alcun onere a carico del Servizio Sanitario Nazionale, per un numero definito (*sample size*) di pazienti e per un periodo di tempo concordato sulla base degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali;
- **Step 2**: gli studi clinici senza scopo di lucro e gli studi osservazionali definiscono il valore terapeutico aggiuntivo dei farmaci oncologici da profilazione genomica e in accordo al Decreto Ministeriale del 30 novembre 2021 (*Gazzetta Ufficiale* n. 42 del 19 febbraio 2022) si realizza la procedura di "*cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi*";
- **Step 3**: i dati e i risultati costituiscono la base per la richiesta ad AIFA da parte delle aziende per la rimborsabilità e per la negoziazione del prezzo.

5. LA PIATTAFORMA GENOMICA NAZIONALE

Condizione essenziale per l'implementazione di un "Progetto Paese" sull'Oncologia Mutazionale è rappresentata dalla istituzione progressiva di una "Piattaforma genomica nazionale", per la raccolta di tutti i dati (anche sorgenti) di profilazione genomica, i dati clinici del paziente, i dati di radiomica, le terapie concomitanti, i referti e le immagini DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*).

La Piattaforma genomica nazionale, in prospettiva, rappresenterà un bacino di dati unico analizzabile anche attraverso strumenti di super calcolo e di Intelligenza Artificiale (IA). In questo modo potranno essere elaborati dati molto complessi e di grande dimensione, che possono generare nuove conoscenze sulle mutazioni da profilazione genomica, sui fenomeni di resistenza, sulle vie di segnale e sulle interazioni tra patologia, mutazione e farmaco.

In questa prospettiva, possono essere generate ipotesi di ricerca che consentiranno di acquisire nuove conoscenze e aprire nuove prospettive per il futuro dell'oncologia.

Un esempio di Piattaforma genomica nazionale è costituito dal Progetto MTB-VCS-ITA, sviluppato da Fondazione ReS e istituito presso il Cineca.

A tale Piattaforma aderiscono 12 Centri (Figura 2).

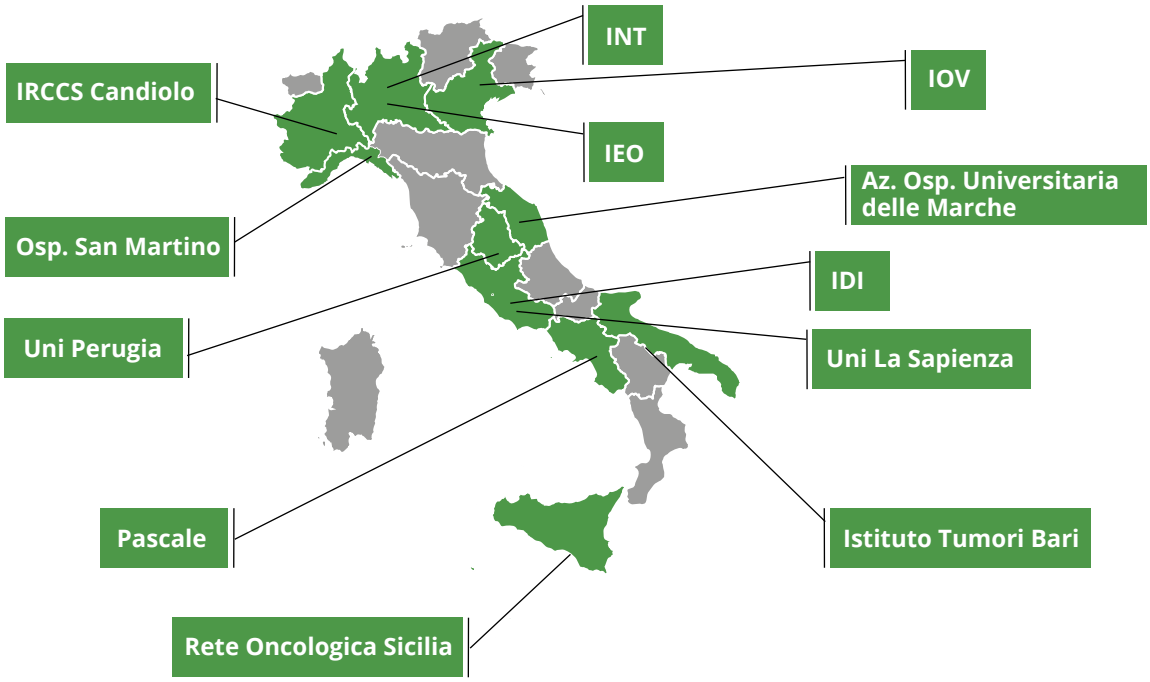

Figura 2. I 12 Centri partecipanti alla Piattaforma genomica nazionale del Progetto MTB-VCS-ITA.

A settembre 2023 sono già stati inseriti oltre 2.700 pazienti.

Le caratteristiche della Piattaforma sono:

- integrazione con gli applicativi regionali;
- workflow di convocazione delle sedute del MTB;
- strumenti integrati di web conferencing;
- disponibilità di microscopio virtuale;
- generazione automatica dei report mutazionali;
- utilizzo di dizionari e tesauri;
- accessibilità a device mobili.

6. UNA ACADEMY NAZIONALE: CORSO SUPERIORE ONLINE IN ONCOLOGIA MUTAZIONALE

La istituzione dei MTB e la disponibilità dei test NGS attraverso la normativa vigente assicurano gli strumenti essenziali del modello mutazionale in oncologia ma non generano di per sé le competenze e il know-how necessari.

Proprio per questo, Fondazione ReS e Fondazione Fmp hanno lanciato tramite una Academy nazionale, un Corso superiore online in Oncologia Mutazionale strutturato in 4 moduli (Figura 3):

Modulo 1: Aspetti clinici e farmacologici
- I Documenti di consenso delle società scientifiche su MTB e Oncologia Mutazionale
- I modelli in oncologia: istologico, agnostico, mutazionale
- Gli studi sulla Oncologia Mutazionale: Rome Trial, MTB VCS ITA, GerSom, Beyond the Rome
- Come si valutano i report di profilazione genomica: esempi
- Targettabilità delle mutazioni genomiche: ESCAT ESMO

Modulo 2: Aspetti normativi e di legge
- La normativa sugli MTB e sulla profilazione genomica
- La situazione degli MTB in Italia
- La situazione dei Centri specialistici di profilazione genomica in Italia

Modulo 3: Aspetti regolatori e di rimborsabilità
- Le procedure regolatorie di accesso ai farmaci da profilazione genomica
- La procedura *sub iudice*
- Registri AIFA e MEAs

Modulo 4: Aspetti organizzativi e tecnici
- Funzioni e organizzazione degli MTB
- Come organizzare una riunione del MTB
- La piattaforma genomica e la interoperabilità
- La eCRF (Cartella Clinica Informatizzata) e procedure di inserimento dati
- Il ruolo dei componenti core dell'MTB: oncologo, farmacologo, farmacista ospedaliero, biologo molecolare, anatomopatologo
- I pannelli per la profilazione genomica

Figura 3. Moduli per Corso superiore online in Oncologia Mutazionale.

CONCLUSIONI

L'Oncologia Mutazionale rappresenta un cambiamento e una sfida per l'oncologia del futuro, che può offrire nuove conoscenze, nuove ricerche e nuovi trattamenti.

In questo articolo si è cercato di definire un progetto nazionale che consenta per tutti i pazienti equità di accesso, indicando le condizioni scientifiche, legislative, regolatorie e di formazione che sono necessarie per l'implementazione del "Progetto Paese".

Molte iniziative sono già state assunte (Documenti di consenso – norma istitutiva dei MTB e dei Centri NGS) in tutte le Regioni, e fondi *ad hoc* per i test di profilazione genomica per NSCLC e colangiocarcinoma sono già disponibili.

Ma rimangono ancora da implementare le soluzioni legislative per l'inserimento dei test NGS nei LEA, la conclusione dello sviluppo già in atto di una Piattaforma genomica nazionale, l'impiego dei sistemi di supercalcolo e di IA per l'interpretazione della complessità e della numerosità dei dati e l'implementazione di una Academy nazionale – Corso superiore online in Oncologia Mutazionale, per favorire la formazione e la competenza degli operatori.

Un Progetto a dimensione Paese rappresenta per l'Oncologia Mutazionale una scelta strategica per l'oncologia del futuro, che va al di là della presenza in Italia e in Europa di alcuni centri di eccellenza.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Marchetti P, Curigliano G, Calabria S, et al. Do more targets allow more cancer treatments, or not? Eur J Cancer 2023;187:99-104.
2. Martini N, Maggioni AP, Marchetti A, et al. Dall'Istologia al Target. Il futuro della Precision Medicine. I quaderni della medicina de Il Sole 24 Ore Sanità, luglio 2017.
3. ISS (Istituto Superiore di Sanità), FICOG (Federation of Italian Cooperative Oncology Groups). Test Molecolari e Terapie Target in Oncologia. Workshop 4 e 17 novembre 2020.
4. AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica). Raccomandazioni 2020 "Tumor Board Molecolare". 19 novembre 2020.
5. ACC (Alleanza Contro il Cancro). Linee Guida per l'istituzione e la gestione dei Molecular Tumor Board negli Istituti di Alleanza Contro il Cancro. 2 dicembre 2020.
6. Fondazione Ricerca e Salute (ReS), FMP, ACC, AIOM, Periplo, CIPOMO, SIAPEC, Cittadinanzattiva, FAVO. Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia. I supplementi di Politiche sanitarie, Il Pensiero Scientifico, 2020.

NUOVO REGOLAMENTO HTA E SOSTENIBILITÀ

Marco Marchetti
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

Il Regolamento europeo sull'*Health Technology Assessment* (HTAR, *Health Technology Assessment Regulation*) 2021/2282, entrato in vigore l'11 gennaio 2022 e che inizierà a essere applicato operativamente dal prossimo 12 gennaio 2025, disegna un nuovo scenario di quella che viene oggi chiamata la nuova "Europa della salute".

La pandemia da virus SARS-CoV-2 ha per molti versi rappresentato, malgrado la sua tragicità, una opportunità unica di velocizzazione di processi che erano iniziati anni prima e che faticavano a realizzarsi.

La consapevolezza che a livello europeo, pur garantendo l'autonomia dei Paesi membri nelle loro scelte di organizzazione e di gestione dei servizi sanitari, era necessario realizzare una Europa della salute è emersa con incredibile forza grazie alla pandemia da COVID. In quest'ottica, dopo oltre quattro anni di negoziazione, viene approvato ed entra in vigore il nuovo Regolamento europeo sulla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTAR).

Prima di entrare nel dettaglio di quelli che sono gli obiettivi dell'HTAR vanno date alcune informazioni aggiuntive su quelle che sono le azioni che rientrano nella strategia dell'Unione europea (UE) per realizzare l'Europa della salute.

Al momento vi sono tre Regolamenti europei che riguardano il tema della salute già approvati e in via di completa implementazione:

- Regolamento (UE) 2017/745, relativo ai dispositivi medici (MDR, *Medical Device Regulation*);
- Regolamento (UE) 2017/746, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDR, *In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation*);
- Regolamento (UE) 2021/2282, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTAR, *Medical Device Regulation*).

Ulteriori tre Regolamenti invece sono ancora in fase di discussione e andranno, una volta approvati, a completare il quadro della nuova Europa della salute, e nello specifico:

- *New Pharma Legislation*;
- *European Health Data Space*;
- Regolamento sull'Intelligenza Artificiale (IA).

Tutti questi Regolamenti, sia quelli già approvati sia in via di approvazione, mirano a disegnare una strategia complessiva per l'Europa della salute che cerca di garantire a tutti i cittadini europei un migliore, più veloce e più equo accesso a un'innovazione tecnologica realmente efficace e sicura, attraverso la creazione di regole comuni, andando a incidere:

- su tutti i processi che regolano i processi di ricerca e sviluppo (*European Health Data Space*);
- sui processi regolatori di introduzione delle tecnologie sul mercato (MDR, IVDR, *New Pharma Legislation*);
- sugli HTA (*Health Technology Assessment)*, che sono alla base poi dei successivi processi di rimborsabilità delle tecnologie e delle prestazioni a loro collegate.

Infatti, i Regolamenti citati prevedono:

- MDR[1] e IVDR[2], disegnano un sistema regolatorio per i dispositivi medici che prevede regole nuove e per certi versi più stringenti, relativamente sia alla sicurezza dei dispositivi sia alla loro reale efficacia;
- *European Health Data Space*[3], mira a garantire ai cittadini europei la disponibilità dei loro dati a fini diagnostico-terapeutici all'interno di tutta l'Unione europea, oltre a consentire l'utilizzo secondario dei dati sanitari a fini di ricerca per incentivare i processi di ricerca in Europa e renderla competitiva sul fronte degli investimenti in tale settore;
- *New Pharma Legislation*[4], ha l'obiettivo di migliorare la disponibilità dei farmaci (ndr efficaci), specie quelli già innovativi, senza ritardi in tutti i Paesi europei, in tempi rapidi;
- Regolamento sull'Intelligenza Artificiale (EU AI Act)[5], per assicurare che i sistemi di IA utilizzati nell'Unione europea siano sicuri, trasparenti, tracciabili, non discriminatori e rispettosi dell'ambiente.

In questo scenario si inserisce l'HTAR, che invece mira a rendere omogenee le valutazioni di HTA a livello europeo, armonizzando metodi e procedure attraverso l'introduzione di un quadro legislativo, cosa assolutamente innovativa se si pensa che questo Regolamento impatta su una popolazione di circa 400 milioni di cittadini e 27 Paesi membri.

Nello scenario internazionale l'HTAR[6] si delinea infatti come uno strumento unico, dove l'utilizzo dell'HTA è divenuto parte integrante del contesto normativo dell'Unione europea e dove rappresenta uno dei pilastri principali della strategia europea per la salute.

L'HTAR nasce, dopo oltre quindici anni di collaborazione volontaria finanziata da fondi dell'Unione europea a seguito dell'identificazione dell'HTA come priorità politica dell'Unione, nel 2004.

Dal 2004 l'Unione europea ha supportato, anche economicamente, la nascita della collaborazione in Europa sull'HTA, attraverso la creazione dell'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)[7] nel 2005, sostenendolo sino alla sua conclusione (16 settembre 2023) attraverso diversi meccanismi di finanziamento per assicurare la costruzione, prima, delle basi scientifiche e metodologiche del sistema europeo di HTA e, poi, per assicurare la transizione verso il nuovo contesto normativo delineato dal Regolamento.

L'esperienza di EUnetHTA è stata, infatti, fondamentale per costruire una *community* europea dell'HTA, contribuendo a creare un'armonizzazione di metodi e procedure, oltre che di competenze e di professionalità[7].

Obiettivi dell'HTAR sono quelli di armonizzare, come già detto, le procedure di valutazione delle nuove tecnologie, sia farmaci sia dispositivi, a livello europeo dopo la loro introduzione in commercio. Il Regolamento prevede infatti delle attività di valutazione HTA a livello europeo relativamente alle dimensioni dell'efficacia relativa e alla sicurezza dei farmaci e dei dispositivi medici attraverso la produzione delle cosiddette *Joint Clinical Assessments* (JCA) (Figura 1).

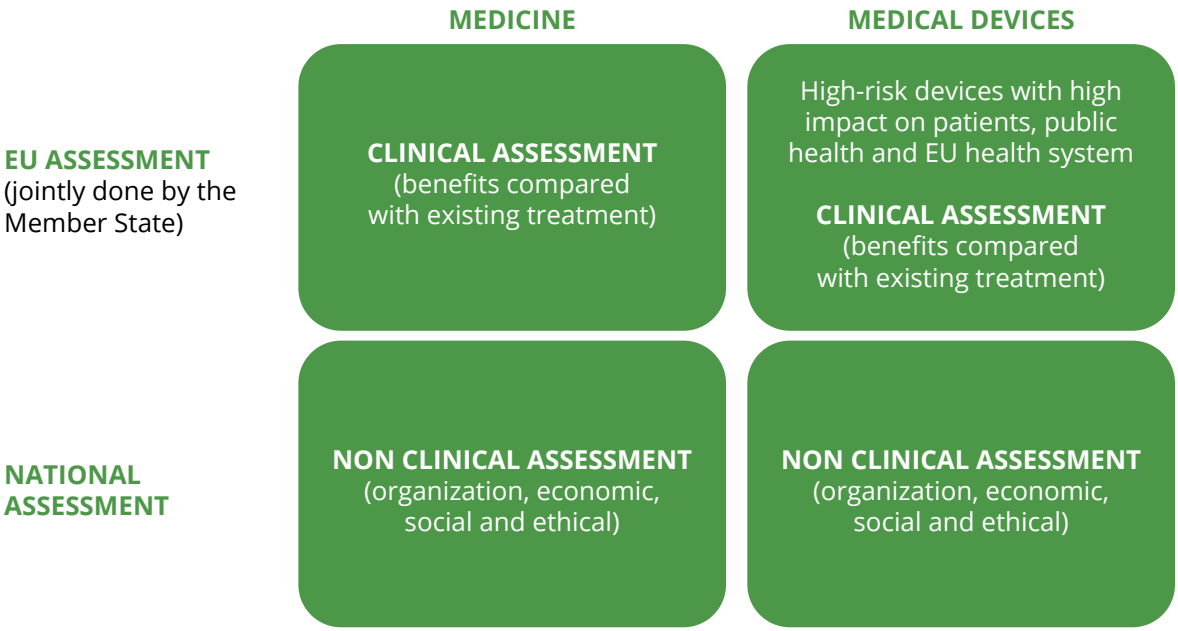

Figura 1. Le attività di valutazione clinica congiunta (JCA) previste dall'HTAR.

L'armonizzazione delle procedure di valutazione a livello europeo ha l'obiettivo di velocizzare le procedure di introduzione delle nuove tecnologie e di rendere omogenei alcuni punti fondamentali per i successivi processi di rimborsabilità a livello nazionale,

definendo a livello europeo sia il cosiddetto PICO[*8] sia le procedure di valutazione degli studi clinici che hanno realizzato sulla tecnologia oggetto di valutazione.

La standardizzazione di tali aspetti consente poi ai diversi Paesi di partire da una base comune nella loro definizione di valore terapeutico e quindi nelle loro decisioni di rimborsabilità nei diversi contesti.

Si è molto discusso sull'"obbligatorietà" da parte dei diversi Paesi di trasferire nel loro specifico contesto i risultati della JCA. Il Regolamento non prevede un'adozione obbligatoria, ma raccomanda che gli Stati membri tengano in adeguata considerazione i risultati della JCA e, nel caso dovessero decidere di non adottarli, gli stessi Stati devono giustificare la loro scelta in maniera trasparente.

Non un'obbligatorietà vera, ma una forte "moral suasion" che indirizza verso una sempre maggiore armonizzazione *de facto* dei processi di valutazione a livello europeo.

Gli ambiti di applicazione dell'HTAR sono ovviamente tutti i farmaci:

- ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Product*, Terapie Mediche Avanzate) e farmaci oncologici a partire dal gennaio 2025;
- farmaci per malattie rare a partire dal gennaio 2028;
- tutti gli altri farmaci a partire dal gennaio 2030.

Il Regolamento si applica anche ai dispositivi medici ma solo a quelli a maggior rischio, ovvero quelli di classe 2B, che erogano o rimuovono farmaci, e ai dispositivi di classe 3, impiantabili attivi che presentano particolati rischi e che sono oggetto di particolari valutazioni da parte di *expert panel* a livello europeo.

Altra attività prevista dall'HTAR è quella della consultazione scientifica (*Joint Scientific Consultation*) che mira a dare la possibilità ai produttori di tecnologie di avviare delle discussioni con i valutatori per meglio indirizzare i successivi piani di sviluppo clinico delle tecnologie.

Altra attività importante prevista dal Regolamento sull'HTA è quella di identificare le tecnologie emergenti per poter meglio indirizzare le valutazioni su quelle tecnologie che sono a maggiore impatto clinico e/o socioeconomico per i Paesi europei.

Altra possibilità che il Regolamento dà ai Paesi membri è quella di poter avviare, oltre a quelle che sono le attività obbligatorie, anche collaborazioni su altre tematiche ritenute rilevanti quali, per esempio, la *digital health* oppure le valutazioni economiche e/o organizzative.

* Patient/population, Intervention, Comparison, Outcome. L'acronimo PICO aiuta a formulare un quesito clinico ben posto, composto da quattro elementi: Paziente o popolazione: "Come si può descrivere un gruppo di pazienti simile a quello da trattare?" Intervento: "Quale intervento principale va considerato?" Confronto: "Qual è l'alternativa principale da confrontare con l'intervento?" Risultato: "Cosa si può sperare di ottenere?", oppure "Su cosa incide realmente questo intervento?"

Deve essere infine evidenziata una caratteristica peculiare di questo Regolamento, ovvero che la sua applicazione non viene gestita dalla Commissione europea, ma dai Paesi membri attraverso un gruppo di coordinamento (HTACG)[9], che rappresenta il vero organismo decisionale del Regolamento (Figura 2). La Commissione in questo contesto garantisce tutto il supporto tecnico-amministrativo e ICT necessario per l'avvio e il mantenimento delle attività di valutazione comuni a livello europeo.

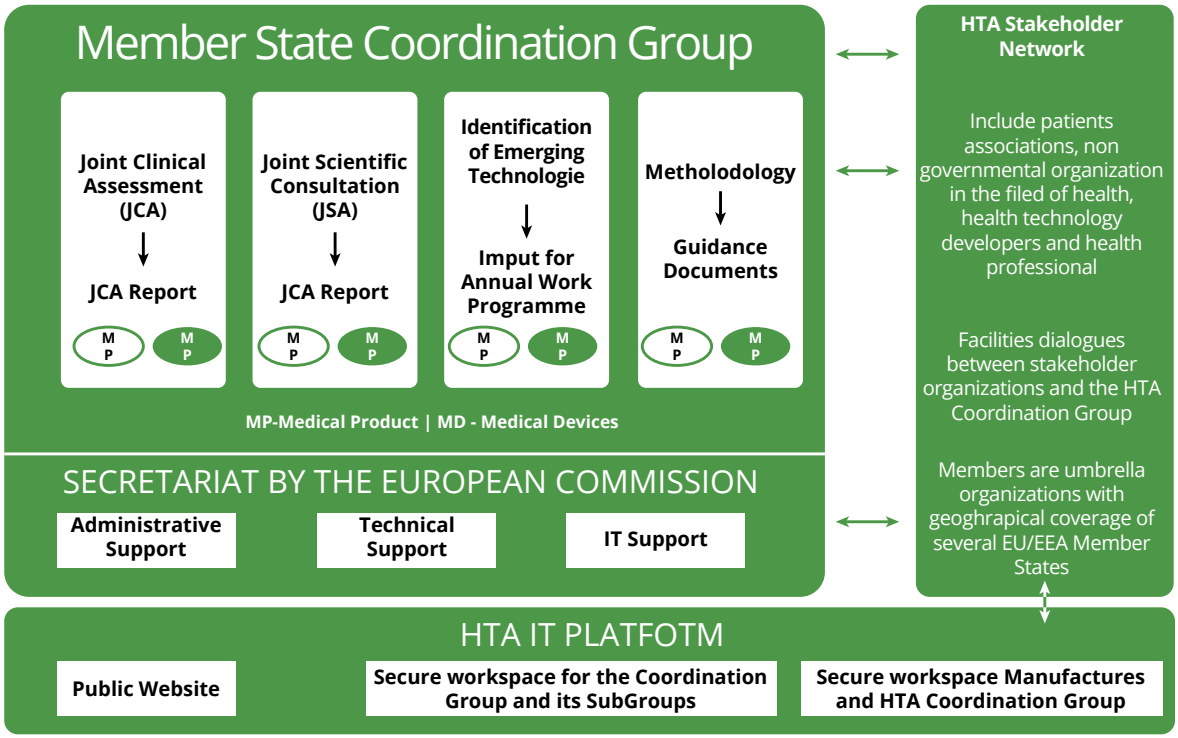

Figura 2. La governance del Regolamento europeo di HTA.

Altro organismo previsto dal Regolamento è lo *Stakeholder Network*, dove sono rappresentati tutti i portatori di interesse legati all'applicazione del Regolamento (produttori di tecnologie, associazioni di professionisti e di pazienti ecc.); lo *Stakeholder Network* è la sede in cui si dialoga su processi, procedure e metodi, in modo che vi sia un allineamento sui processi in essere e/o in via di implementazione da parte di tutti i portatori di interesse.

Lo scenario disegnato dall'applicazione del Regolamento sull'HTA è quindi uno scenario finalizzato che introduce, in maniera evidente e con un atto legislativo nei processi valutativi a supporto dei processi decisionali alla base dell'introduzione delle tecnologie nei diversi Paesi membri, una metodologia uniforme per cercare di sostenere il diritto alla salute di tutti i cittadini europei e quindi, di conseguenza, la sostenibilità economico-finanziaria, l'equità e l'efficacia dei diversi sistemi sanitari europei.

La strada dell'Unione europea della salute è ormai ben delineata sia relativamente agli ambiti sia ai tempi di implementazione, e si appresta a disegnare scenari futuri di sempre maggiore integrazione e armonizzazione.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. EUR-Lex. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX-%3A32017R0745
2. EUR-Lex. Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/ALL/?uri=CELEX%3A32017R0746
3. European Commission. European Health Data Space. https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_en
4. European Commission. Reform of the EU pharmaceutical legislation. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en
5. News European Parliament. EU AI Act: first regulation on artificial intelligence. https://www.europarl.europa.eu/news/en/headlines/society/20230601STO93804/eu-ai-act-first-regulation-on-artificial-intelligence
6. EUR-Lex. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021R2282
7. EUnetHTA. Our History and Governance (2023). https://www.eunethta.eu/about-eunethta/history-of-eunethta/
8. van Loveren C, Aartman IH. The PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) question. Ned Tijdschr Tandheelkd 2007;114(4):172-8.
9. European Commission. Member State Coordination Group on HTA (HTACG). https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment/member-state-coordination-group-hta-htacg_en

GLI ACCORDI DI CONDIVISIONE DEL RISCHIO TRA INCERTEZZA E SOSTENIBILITÀ

Massimo Riccaboni
Scuola IMT Alti Studi Lucca

Dal 2005 AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha progressivamente accresciuto il numero di pazienti arruolati nei Registri di monitoraggio fino a superare 3,5 milioni di pazienti nel 2022[1]. La predisposizione di strumenti atti a misurare gli esiti dei trattamenti sottoposti a monitoraggio ha creato le condizioni ideali per l'adozione di schemi di pagamento condizionato (*outcome based*), collocando l'Italia tra i Paesi all'avanguardia nell'uso di modelli innovativi di *value-based pricing*.

Nonostante la vasta esperienza dell'AIFA nella gestione di schemi di rimborso condizionato, la complessità di questi accordi, in particolare le difficoltà sperimentate sul versante informatico, amministrativo e finanziario, hanno portato a una rivalutazione delle modalità di impiego di questi strumenti. A tal proposito, una recente analisi ha evidenziato come l'AIFA abbia significativamente ridotto nell'ultimo periodo il ricorso ai *Managed Entry Agreements* (MEA), spesso sostituiti con scontistiche confidenziali[2]. Anche gli accordi innovativi per il rimborso di terapie avanzate basati su schemi di *payment at result* sono stati spesso sostituiti da scontistiche confidenziali. Inoltre, gli accordi che prevedono pagamenti condizionati di natura pluriennale (*annuity payments*) non rispettano, allo stato attuale, i principi contabili di Stato, Regioni e aziende sanitarie pubbliche. Al fine di contribuire a meglio calibrare il ricorso agli accordi di condivisione del rischio, nella trattazione successiva mi soffermerò su alcuni aspetti rilevanti per la corretta definizione dei regimi di impiego dei MEA *patient-level*. Il primo aspetto riguarda l'identificazione dei presupposti teorici per l'impiego di schemi *payment by/at result*. In seguito, tratterò delle specifiche circostanze in cui gli schemi di pagamento condizionato sono da preferirsi ai più semplici accordi basati su sconti confidenziali.

Il quadro concettuale per il ricorso ai MEA nell'ambito delle valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA) è stato delineato dalla *Decision Support Unit* del NICE[3]. I principali fattori da considerare nella scelta dei MEA sono ricunducibili dall'incertezza nella determinazione delle condizioni economiche e di rimborsabilità, date le informazioni disponibili al lancio, e dal rischio conseguente di prendere decisioni sbagliate. In particolare, quando l'efficacia dei trattamenti è misurabile con precisione solo post-lancio

in un arco temporale non eccedente la durata del contratto, il ricorso a schemi di *money-back guarantee* può ridurre l'incertezza a cui è sottoposto il soggetto pagatore attraverso l'uso combinato di pagamenti condizionati, la rilevazione degli *outcome* e la revisione dei parametri critici dei modelli di costo-efficacia nel tempo. Si consideri a titolo esemplificativo il caso dell'onasemnogene abeparvovec, principio attivo per il quale l'AIFA ha fornito i risultati dell'analisi di costo-efficacia[4]. La curva di accettabilità di costo-efficacia riprodotta nel Rapporto AIFA mostra come la stima del costo-efficacia incrementale per QALY del trattamento sia soggetta a notevole variazione determinata, in particolare, dall'incerto perdurare nel tempo dei benefici del trattamento. Attraverso il ricorso a uno schema di rimborso condizionato del tipo *payment at result* l'Agenzia ha ridotto l'incertezza del pagatore limitando il pagamento delle *tranche* successive alla prima ai soli casi di successo della terapia. Rispetto ai più comuni accordi di *payment by result*, la modalità *at result* permette di annullare gli oneri finanziari impliciti e il rischio di mancato o ritardato rimborso da parte della società farmaceutica, pur persistendo un costo amministrativo per la corretta e tempestiva compilazione dei Registri. Occorre tuttavia sottolineare come, a differenza dei modelli di *Coverage with Evidence Development* (CED), gli schemi basati su Registri di monitoraggio dei soli pazienti trattati con uno specifico farmaco non permettano di valutare il *burden* strategico del pagatore nei casi in cui il mancato, limitato o tardivo rimborso di un farmaco comporta l'impiego di terapie non costo-efficaci già rimborsate. Occorre pertanto promuovere un'evoluzione dell'attuale sistema di monitoraggio verso una maggiore integrazione con altri sistemi di rilevazione di dati amministrativi e di *Real-World Evidence* che permettano di meglio comparare gli esiti di trattamenti alternativi.

Un contributo più recente[5] pone a diretto confronto gli schemi di rimborsabilità condizionata con la negoziazione di accordi basati su sconti confidenziali. Sebbene questo contributo analizzi una tipologia di accordo negoziale non attualmente in uso in Italia, il modello proposto ha il pregio di considerare espressamente il costo della raccolta delle evidenze. Inoltre, lo studio considera un modello negoziale per la determinazione del prezzo in assenza o in presenza di raccolta di evidenze post-lancio.

Una prima indicazione dell'analisi riguarda l'efficacia e il costo dei sistemi di monitoraggio dei risultati: occorre rivedere l'attuale sistema basato sui Registri paziente che spesso impone un carico di lavoro considerevole sulle strutture sanitarie senza curarsi di fornire i giusti incentivi ai soggetti che si fanno carico del monitoraggio degli esiti. Con riferimento ai prezzi, il modello evidenzia come il prezzo effettivamente rimborsato con schemi basati sulla raccolta di evidenze risulti sistematicamente maggiore di quello che si potrebbe ottenere attraverso scontistiche confidenziali. Questo risultato è esattamente quel che ci si deve attendere quando il ricorso ai MEA è giustificato da un effettivo abbattimento dell'incertezza a vantaggio del soggetto pagatore. Quando i soggetti prescrittori dispongono di migliori evidenze su costo effettivo ed efficacia delle terapie possono arruolare i pazienti per i quali la terapia ha maggiori probabilità di risultare costo-efficace. Le imprese farmaceutiche, invece, saranno maggiormente propense ad accettare schemi di pagamento condizionato accollandosi il rischio di

eventuali insuccessi quando il prezzo medio atteso dei MEA risulta superiore al prezzo netto di rimborso non condizionato.

Ne consegue che in media si osserveranno meno fallimenti terapeutici di quelli stimati *ex ante* e il prezzo medio rimborsato per trattamento è superiore a quello che si sarebbe ottenuto attraverso scontistiche confidenziali. In altre parole, l'uso combinato dei Registri e di schemi di rimborsabilità condizionata contribuisce ad accrescere l'appropriatezza prescrittiva riducendo eventualmente l'impatto budgetario attraverso una migliore selezione dei potenziali successi terapeutici.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. OSMED. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023.
2. Raimondo P, Casilli G, Isernia M, et al. Le tempistiche autorizzative di AIFA: Un confronto tra le due commissioni consultive e tecnico-scientifiche succedutesi nel periodo 2015-2020. Glob Reg Health Technol Assess 2020;7:109-14.
3. Grimm SE, Strong M, Brennan A, Wailoo AJ. The HTA risk analysis chart: Visualising the need for and potential value of managed entry agreements in Health Technology Assessment. Pharmacoeconomics 2017;35(12):1287-96.
4. Report AIFA Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 12 luglio 2021. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma_Report_Tecnico_12.07.2021.pdf
5. Yapar O, Chick SE, Gans N. Conditional approval and value-based pricing for new health technologies. (November 28, 2022). Kelley School of Business Research Paper No. 2022-4284924. https://ssrn.com/abstract=4284924, http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4284924

I DATI, IL FUTURO EFFICACE ED EFFICIENTE NELLA GOVERNANCE FARMACEUTICA

Pierluigi Russo
Direttore Ufficio Registri di monitoraggio e dell'Ufficio Valutazioni Economiche, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Il concetto di "sostenibilità" proviene da un settore completamente differente rispetto a quello sanitario, essendo stato sviluppato inizialmente in riferimento alle politiche ambientali. Una delle sue prime declinazioni riferite al contesto sanitario si deve a Roy J. Romanow, un politico canadese che ha guidato la "Commission on the Future of Health Care in Canada". Il Rapporto di questa Commissione, presentato nel 2002, affrontava il tema della sostenibilità del sistema sanitario canadese, affermando che un servizio sanitario è sostenibile fino al punto in cui un Paese decide che lo sia*. In altri termini, la sostenibilità di un Servizio Sanitario Nazionale è una prerogativa del livello politico, che ha il compito di bilanciare l'obiettivo della tutela della salute con gli altri obiettivi prioritari del Paese. In un periodo storico in cui il sistema sanitario canadese era caratterizzato da una frammentazione nella gestione dell'assistenza tra le diverse province canadesi, questo concetto era stato elaborato allo scopo di giustificare l'introduzione di una gestione nazionale dell'assistenza sanitaria che prevedeva l'espansione del finanziamento pubblico per diversi miliardi di dollari.

Il concetto di sostenibilità è stato successivamente adottato anche con un'accezione diametralmente opposta, ovvero nella prospettiva di una politica restrittiva, orientata verso una contrazione del finanziamento pubblico. Questa visione, tuttavia, a un determinato punto è entrata in contrasto con le leggi dell'economia, in quanto non esiste un fattore produttivo il cui costo possa essere contratto indefinitamente, per rimanere all'interno della spesa che si intende sostenere. Ciò sarebbe possibile solo al prezzo di un razionamento delle risorse e della conseguente perdita di efficacia ed efficienza nella gestione sanitaria.

*...while medicare is as sustainable as Canadians want it to be, we now need to take the next bold step of transforming it into a truly national, more comprehensive, responsive and accountable health care system. Commissioner: Roy J. Romanow. Building on Values: The Future of Health Care in Canada. Final Report, November 2002.

In definitiva, il concetto di sostenibilità attiene alle scelte di un Paese nell'individuazione dell'impegno di risorse atte a garantire il raggiungimento di definiti obiettivi di tutela della salute, e assume una valenza tecnica solo nella misura in cui si coordina con l'implementazione di strategie e di strumenti in grado di incidere sulla dinamica della spesa. In questo contesto, le politiche di governance dell'assistenza sanitaria e farmaceutica sono essenzialmente finalizzate a realizzare al meglio l'obiettivo di un'efficace tutela della salute della popolazione, perseguendo al contempo un'allocazione efficiente delle risorse. Questo è un compito non semplice da realizzarsi, che solo un uso appropriato e tempestivo dei dati sanitari nella fase di programmazione ne favorirebbe la realizzazione. Il valore dei dati sanitari in un sistema complesso, come quello dell'assistenza sanitaria, avrebbe dimostrato a maggior ragione la propria valenza soprattutto in situazioni di emergenza come quelle vissute nel corso della pandemia da COVID-19.

Per poter assumere le migliori decisioni possibili in condizioni di incertezza, è essenziale valutare la qualità dei servizi sanitari offerti e l'accessibilità alle cure, tempestivamente, proprio attraverso l'utilizzo dei dati. Questo paradigma è in realtà in controtendenza rispetto alla diffusa concezione che i dati e le evidenze generati dalla ricerca epidemiologica arrivino generalmente dopo che le decisioni sono state assunte. Tuttavia, nel corso dell'ultimo decennio, lo sviluppo tecnologico e informatico è stato tale da permettere la generazione, conservazione e analisi di un elevato volume di dati sanitari, come non era possibile nel secolo scorso. Pertanto, oggi, più che in passato, è possibile giungere tempestivamente a risultati utilizzabili nei processi decisionali, analizzati con metodologie anche sofisticate (algoritmi di intelligenza artificiale, tecniche di *machine learning* ecc.) consistenti sia in termini statistici sia in termini di generalizzabilità delle conclusioni. Infatti, la disponibilità di un elevato volume di dati, su un elevato numero di soggetti, assicura la solidità dei risultati e quindi la fiducia che possiamo riporre nelle conclusioni che derivano dall'interpretazione dei risultati. Contestualmente, l'origine dei dati provenienti dal contesto assistenziale italiano (i cosiddetti *Real-World Data*, RWD) assicura una generalizzabilità dei risultati che, oltre a dipendere dalle metodologie di analisi, può beneficiare di un elevato livello di copertura dei dati stessi (per esempio, nel caso dei Registri di monitoraggio AIFA e una copertura di fatto censuaria). Pertanto, un ripensamento dei modelli di programmazione e organizzazione sanitaria consentirebbe, attraverso un uso adeguato dei dati sanitari, di migliorare l'efficacia e l'efficienza nella tutela della salute: assicurando un più efficace controllo dell'appropriatezza delle cure, una più equa ed efficiente distribuzione delle prestazioni sanitarie e l'implementazione di modelli di prevenzione a livello territoriale.

Tuttavia, questo cambio di paradigma ha anche diverse insidie che rischiano di minarne l'efficacia, anche a rischio di sprecare risorse economiche: un'eccessiva focalizzazione sulla digitalizzazione di qualsiasi cosa e a tutti i costi, perché questo è il mantra del momento; un'estenuante focalizzazione sull'interoperabilità dei dati provenienti da qualsiasi direzione, ancor prima di individuare le domande a cui vorremmo rispondere e se le fonti in questione siano quelle appropriate. La trasformazione digitale è una prioritaria prospettiva di innovazione del nostro Paese, ma non dobbiamo tralasciare –

prima della digitalizzazione – l'analisi critica dei processi amministrativi e la loro semplificazione normativa, altrimenti si rischia di incrementare gli adempimenti amministrativi della Pubblica Amministrazione, con minimi o nulli benefici per cittadini e imprese.

Per queste motivazioni, vorrei spostare la focalizzazione, almeno in parte, sulla programmazione sanitaria, in generale e, in particolare, su quella relativa all'erogazione dell'assistenza farmaceutica. Infatti, è proprio la programmazione che ha bisogno di: (i) individuare le domande a cui dover rispondere ai diversi livelli decisionali, da quello politico fino a quello più prossimo all'interazione con il paziente (atteso che non sono le medesime domande e le risposte non necessariamente servirebbero o potrebbero essere utili al lavoro di tutti); (ii) individuare le fonti di dati che sarebbero utili per rispondere alle diverse domande; (iii) analizzare criticamente i flussi di dati e i processi organizzativi che li sottendono, per verificarne efficacia ed efficienza, e per valutare se non sia opportuna una riorganizzazione del processo stesso con la conseguente reingegnerizzazione della sua digitalizzazione; (iv) individuare indicatori e metodologie di analisi appropriate, la periodicità della loro esecuzione e la produzione di documenti di sintesi; (v) collegare la produzione dei documenti di sintesi con il livello decisionale e con la decisione da cui dipende la domanda iniziale, ovvero disporre dell'appropriato strumento normativo che consenta di tradurre in azioni una decisione informata sulla base di dati.
In definitiva, il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) rappresenta una grande opportunità per il nostro Paese, se attraverso la trasformazione digitale si riuscirà a coniugare innovazione dei processi, incrementando efficacia ed efficienza nella gestione sanitaria.
Negli ultimi vent'anni, la frammentazione della programmazione e organizzazione sanitaria in 21 differenti sistemi regionali ha contribuito solo in parte a un recupero di efficacia ed efficienza nella tutela della salute. Molte sono le disomogeneità regionali nell'erogazione dell'assistenza, compresa quella farmaceutica, e dei servizi tutt'oggi presenti; d'altronde, su altri ambiti ci sono debolezze che hanno caratterizzato trasversalmente quasi tutte le Regioni. Mi riferisco, nello specifico, alla scarsa attenzione diretta alle mutate esigenze dell'assistenza sanitaria e farmaceutica territoriale che, tuttavia, oggi non possono essere più ignorate. Esigenze dettate soprattutto dalla cronicizzazione delle malattie, dalle polimorbilità, dall'incremento della quota di popolazione anziana, dal prolungamento dell'aspettativa di vita, dall'evoluzione dello sviluppo farmaceutico verso prodotti che possono essere assunti in autonomia dal paziente, fuori dall'ospedale o che, quando prevedono una somministrazione in un contesto ospedaliero, sono one-shot (e.g., terapie avanzate geniche o cellulari) o con intervalli inter-somministrazione sempre più lunghi. Per questo gli interventi della Missione 6, Componente 1 del PNRR, mirano alla riorganizzazione della rete di assistenza sanitaria su tutto il territorio nazionale, sulla base del principio di prossimità, per rispondere ai bisogni di natura sanitaria e sociosanitaria della popolazione di riferimento.

Un esempio embrionale del rapporto potenzialmente virtuoso tra programmazione, dati e organizzazione dei processi c'è stato nel corso della pandemia da COVID-19, in relazione all'accesso ai farmaci antivirali per l'infezione da SARS-CoV-2. Infatti, la di-

sponibilità di nuove terapie in un momento di forte impatto epidemiologico della pandemia, l'accaparramento competitivo su scala globale di quantitativi contingentati di farmaci conseguenti a limitazioni oggettive della capacità produttiva, imponevano percorsi alternativi rispetto a quelli convenzionali nell'organizzazione dell'erogazione e dispensazione di questi medicinali in Italia. Rispetto all'erogazione, era del tutto evidente che sarebbe stato impossibile utilizzare un modello di acquisto di questi medicinali a livello regionale; non solo per motivi derivanti dall'impatto economico, ma anche per limitazioni derivanti dall'esecuzione di lunghe procedure amministrative condotte su base locale e in una competizione tra Regioni, oltre che su scala globale. Per questo è stato scelto un modello d'acquisto accentrato a livello nazionale attraverso la struttura commissariale governativa (esulo dall'affrontare la questione relativa alla fissazione dei prezzi di questi medicinali, che andrebbe oltre gli obiettivi dell'attuale trattazione). Tuttavia, una fornitura centralizzata poi richiede una ripartizione tra le Regioni dei prodotti, fino alle singole farmacie ospedaliere; a complicare il quadro la necessità di ripartire quantitativi comunque limitati nel corso di una pandemia che "mordeva" in modo variabile le diverse Regioni. In questo contesto, si decide di ricorrere ai Registri di monitoraggio AIFA per governare l'accesso del paziente ai farmaci antivirali per il COVID-19, essendo tra l'altro medicinali autorizzati con procedure straordinarie rispetto a quelle usualmente previste.

In considerazione della rapida evoluzione della pandemia, i dati dei registri erano analizzati su base settimanale, monitorando il consumo dei farmaci antivirali nelle diverse Regioni, e riconoscendo precocemente le modificazioni nell'andamento locale delle infezioni da SARS-CoV-2. Di conseguenza, sono stati utilizzati i dati dei registri non solo per effettuare un'equa distribuzione nelle Regioni di quantitativi limitati sulla base dell'andamento epidemiologico della pandemia, ma sono stati utilizzati per distribuirli tenendo anche conto dell'efficienza organizzativa delle singole Regioni nella dispensazione/somministrazione di questi medicinali ai pazienti. Infine, è stato possibile utilizzare i dati dei Registri AIFA per indirizzare la struttura commissariale (i) nella individuazione delle dimensioni delle forniture che è stato necessario acquisire nel tempo, (ii) nello spostamento delle giacenze da una Regione verso altre Regioni che stavano evolvendo verso una minore disponibilità di medicinali e (iii) nella gestione di stati di carenza temporanea di prodotto legato a fattori produttivi, ottimizzando la redistribuzione di altri prodotti analoghi (il riepilogo dei dati di questo caso emblematico sono disponibili pubblicamente al link https://www.aifa.gov.it/-/antivirali-e-monoclonali-per-il-covid-19-online-il-report-riepilogativo-sul-monitoraggio-aifa).

Al netto dell'influenza sull'accesso a un farmaco derivante da vincoli finanziari a livello regionale, proprio perché questi medicinali sono stati acquistati per il tramite della struttura commissariale extra-Servizio Sanitario Nazionale, i risultati mettono bene in evidenza il rilevante impatto dei diversi modelli organizzativi adottati a livello regionale. Nel caso dei farmaci antivirali, la variabilità passa da 40.000 a meno di 10.000 trattamenti per milione di casi positivi al COVID-19 (da circa 14.000 a poco più di 1.000 trattamenti per milione di casi, in quello dei farmaci anticorpi monoclonali per il COVID-19).

In definitiva, questo caso emblematico mette ben in evidenza che il controllo dei modelli organizzativi nella gestione delle terapie farmacologiche può essere assicurato attraverso il ricorso ai dati sanitari, tale da fornire risposte tempestive a specifici quesiti, controllando i processi e al tempo stesso consentendo di intervenire retroattivamente sull'organizzazione in funzione dei variabili bisogni di tutela della salute. È chiaro che è necessaria un'evoluzione della programmazione sanitaria a tutti i livelli, volta ad ampliare la prospettiva di gestione, integrando quella squisitamente economico-finanziaria e contabile, con la prospettiva data dall'uso efficace ed efficiente delle risorse sanitarie finalizzato ad assicurare la garanzia costituzionale della tutela della salute.

Una decisione informata sui dati è una strada, il resto è pregiudizio o fantasia!

USO SECONDARIO DEI DATI E SOSTENIBILITÀ PER L'IMPRESA E PER IL SSN
NUOVE TECNOLOGIE: COME RENDERE IL DATO SANITARIO STRUMENTO DI SOSTENIBILITÀ PER IL SSN

Davide Zaccagnini
Founder e CEO di Agora Labs

I sistemi sanitari dovrebbero essere integrati nella produzione e nel riuso di Real-World Evidence in un meccanismo in cui la ricerca scientifica e la cura del paziente vadano di pari passo[1].

UN ECOSISTEMA IN FORMAZIONE

La decentralizzazione è di nuovo al centro delle strategie sanitarie sulla scorta di una pandemia[2] che ha prepotentemente riproposto le comunità locali come catalizzatori di una medicina più resiliente, equa[3] ed economicamente sostenibile[4]. Anche la ricerca si muove in quella direzione[5,6] trovando maggiore scalabilità nelle infrastrutture distribuite, più adattabili, meno costose[7] e più adeguate ai bisogni del paziente[8]. I dispositivi mobili, usati in più di 950 trial in corso[9], incarnano una delle maggiori forze centripete su cui si distribuisce il nuovo ecosistema dell'innovazione.

I legislatori, sia nazionali sia europei, non hanno solo seguito ma attivamente promosso questa transizione ponendo al centro la digitalizzazione e l'uso secondario del dato. Il PNRR mira direttamente ad aumentare il volume dei dati raccolti dagli ospedali (RWD, *Real-World Data*) mentre il "Data Governance Act", estendendo il GDPR (*General Data Protection Regulation*), ne inquadra l'uso secondario per generare nuova conoscenza (*Real-World Evidence*, RWE), supplementando la ricerca tradizionale e riducendone i costi[10,11].

La proposta europea sull'Health Data Space e, in Italia, la nuova Agenzia Nazionale per la Sanità Digitale (presso AGENAS) si muovono nella stessa direzione articolando forme di governance distribuita dell'informazione clinica.

Eppure, il dato rimane per la maggior parte, inaccessibile e il suo utilizzo in scala solo un'idea[11,12]. Nella percezione dei titolari, ma anche dei possibili utenti, l'accesso all'in-

formazione clinica rimane rischioso[13] e di conseguenza altamente inefficiente. Queste percezioni, però, meritano di essere riviste.

Se da un lato, infatti, esiste una frizione intrinseca, connaturata alla struttura dell'informazione, fra dati e protezione della riservatezza, proprio questa frizione è stata messa dalla Commissione europea al centro di massicci programmi di ricerca alla vigilia dell'entrata in vigore del GDPR. Su questo impulso sono emerse nuove tecnologie che oggi consentono di proteggere le informazioni sensibili lungo i processi di elaborazione e di farlo in scala in ecosistemi decentralizzati.

Questi nuovi flussi informativi possono collegare comunità e luoghi di cura, dispositivi personali e sistemi ospedalieri, pratica clinica e innovazione con garanzie etiche e legali matematicamente provate. Fra i benefici che emergono c'è la riduzione, fino alla potenziale eliminazione delle frizioni continue (ma in effetti oggi evitabili), fra autorità di protezione e utilizzatori del dato[14]. La trasparenza formale e quantificabile dei rischi in ciascun scambio d'informazione (non di dati) e la possibilità di ridurli drasticamente, infatti, mitiga la variabilità interpretativa della legislazione fra Paesi, momenti e scenari d'uso da cui emergono i conflitti fra autorità, titolari e utilizzatori del dato. La seconda ma ancora più tangibile utilità di queste tecnologie è di fornire ai servizi sanitari un nuovo strumento per sostenere, in partnership con il settore industriale, il proprio sviluppo economico.

ATTIVARE IL DATO SANITARIO, REALIZZARE IL SUO VALORE

Tecniche criptografiche, come la "privacy differenziale", consentono di modulare la quantità d'informazione utile condivisa e quindi il rischio di reidentificazione, proteggendo il soggetto da attacchi statistici, ovvero tentativi di identificarlo incrociando dati esterni. La "privacy differenziale" è oggi implementata dalle principali piattaforme digitali[15-17], fra cui Apple e Google, per consentire a terze parti di analizzare i dati dei loro utenti garantendo *formalmente* che questi rimangano anonimi.

Altre linee di ricerca hanno portato a definire infrastrutture in cui il dato rimane nella sua sede originaria, criptato e sotto il pieno controllo dei titolari, accessibile alle analisi ma senza necessità di trasferirlo.

I nuovi sistemi di "permissioning", poi, permettono a titolari e soggetti del dato di definire i propri criteri di accesso alle loro informazioni attraverso registri inviolabili come la Blockchain, completando un'architettura digitale in cui ospedali e pazienti possono definire chi può accedere alle informazioni, per quale uso, per quanto tempo e a quale costo.

La ricerca europea si è chiaramente distinta in questi campi e grazie a essa sono emerse aziende come Agora Labs[18] la cui piattaforma implementa il complesso integrato di queste tecnologie disaccoppiando le informazioni sensibili dalle analisi statistiche, compreso il *machine learning*. Questi sistemi, oggi sul mercato, consentono di scambiare informazioni essenziali, ad alto valore, in tempo reale fra attori industriali e istitu-

zionali. Dati localmente protetti possono oggi essere interrogati in analisi distribuite, a cui ogni titolare o paziente esplicitamente acconsente, sotto garanzie matematiche di anomia dei risultati.

IL VALORE DEL DATO DI SALUTE

La Commissione europea stima che un uso efficiente e in scala del dato clinico possa far risparmiare 11 miliardi di euro in dieci anni[19]. Studi nazionali indicato stime più consistenti, distinguendo fra ricavi diretti e benefici al paziente. Ernst & Young stima il valore complessivo dei dati del solo NHS (*National Health Service*) inglese a circa 9 miliardi di sterline all'anno[20].

Dati longitudinali, connessi e attivati rapidamente e a basso costo grazie ad architetture distribuite, permettono di:

1. aumentare l'efficienza della ricerca attraverso RWD, per esempio identificando prima e a costi minori le popolazioni d'interesse anche grazie ai dispositivi mobili, e prevedendo meglio la possibile efficacia e sicurezza di un nuovo prodotto;
2. analizzare, fra le altre cose, l'aderenza ai percorsi di cura, identificando e monitorando le popolazioni più vulnerabili, aumentando la compliance e riducendo sistematicamente il rischio clinico;
3. aumentare precisione e flessibilità nella pianificazione sulla base di dati eterogenei e "vivi", come quelli socioeconomici insieme a quelli clinici, per una più efficace allocazione delle risorse e per ottimizzare i canali di erogazione dei servizi di assistenza.

Il valore potenzialmente più alto, però, il dato sanitario lo crea nella generazione e nella valutazione dell'Intelligenza Artificiale (IA) medica, i cui costi di sviluppo sono soprattutto legati, appunto, alla preparazione dei *training data*[21]. Studi preliminari definiscono almeno i contorni di questa opportunità indicando un potenziale di 403.000 vite salvate ogni anno da sistemi intelligenti integrati nei percorsi di cura, di cui 313.000 attraverso dispositivi mobili per il monitoraggio e la prevenzione; 50,6 miliardi di euro complessivamente risparmiati in costi di assistenza e 1,8 miliardi di ore lavorative coperte da questi sistemi, pari a 500.000 operatori sanitari a tempo pieno[22] (un dato importante nella ormai cronica crisi vocazionale del personale sanitario).

Le nuove tecnologie per attivare e proteggere il dato di salute, in questo senso, mettono i sistemi sanitari e i pazienti al centro della rivoluzione che l'IA sta attuando. Gestendo direttamente i propri dati, anche sulla base di nuove competenze in materia di riservatezza sulla cui diffusione l'Autorità italiana si è spesa generosamente[23], i pazienti e gli ospedali diventano non solo i fruitori ma coloro che dispongono dei dati essenziali su cui addestrare algoritmo, e possono quindi legittimamente chiedere di partecipare alla sua definizione, alla sua valutazione e, perché no, a una parte del valore economico risultante.

CONCLUSIONI

I paradigmi di decentralizzazione, già definiti dai legislatori, necessitano di nuove infrastrutture digitali che consentano agli ospedali, alle aziende e ai pazienti di allineare i propri bisogni e interessi attorno agli usi del dato clinico. Queste tecnologie, emerse dalla ricerca europea, sono state perfezionate e oggi consentono analisi in scala, su fonti distribuite, sotto formale garanzia di anonimia dei pazienti. La piena e attiva consapevolezza di questa opportunità da parte dei sistemi sanitari, dei pazienti così come da parte delle Autorità di garanzia è l'ultimo tassello di una transizione che porterà a ridurre i costi dell'assistenza, a migliorarne la qualità e ad accelerare la ricerca e l'innovazione tecnologica, fra cui lo sviluppo collaborativo, fra attori diversi, di IA medica. Il dato sanitario, già a disposizione di ospedali e pazienti, diventa per questi una risorsa dal valore praticamente inesauribile che può oggi essere attivata in modo eticamente e legalmente sicuro contribuendo direttamente alla stabilità economica del sistema sanitario e alla crescita dell'industria biomedica italiana.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. Nat Med 2023;29(1):49-58.
2. Levy S. The Key to Health Care's Success Post-Pandemic? Decentralization. Forbes, October 13, 2020. https://www.forbes.com/
3. Dougherty S, Lorenzoni L, Marino A, Murtin F. The impact of decentralisation on the performance of health care systems: A non-linear relationship. Eur J Health Econ 2022;23(4):705-15.
4. Abimbola S, Baatiema L, Bigdeli M. The impacts of decentralization on health system equity, efficiency and resilience: A realist synthesis of the evidence. Health Policy Plan 2019;34(8):605-17.
5. De Brouwer W, Patel CJ, Manrai AK, et al. Empowering clinical research in a decentralized world. NPJ Digit Med 2021;4(1):102.
6. DCT Tracker update: Decentralised clinical trials to reach new peak. Clinical Trials Arena, February 6, 2023. https://www.clinicaltrialsarena.com/
7. DiMasi JA, Smith Z, Oakley-Girvan I, et al. Assessing the financial value of decentralized clinical trials. Ther Innov Regul Sci 2023;57(2):209-19.
8. de Jong AJ, van Rijssel TI, Zuidgeest MGP, et al. Opportunities and challenges for decentralized clinical trials: European regulators' perspective. Clin Pharmacol Ther 2022;112(2):344-52.
9. https://clinicaltrials.gov/
10. Chatterjee A, Chilukuri S, Fleming E, et al. Real-world evidence: Driving a new drug-development paradigm in oncology. McKinsey & Company, July 24, 2018. https://www.mckinsey.com/
11. Gerlinger C, Evers T, Rassen J, Wyss R. Using Real-World Data to predict clinical and economic benefits of a future drug based on its target product profile. Drugs Real World Outcomes 2020;7(3):221-7.

12. Uwizeyemungu S, Poba-Nzaou P, Cantinotti M. European hospitals' transition toward fully electronic-based systems: Do information technology security and privacy practices follow? JMIR Med Inform 2019;7(1):e11211.
13. Iacob N, Simonelli F. Challenges to health data-sharing in the EU. CEPS, 20 aprile 2021. https://www.ceps.eu/
14. Privacy. Società sanzionata presenta ricorso al Garante: "Nostra metodologia è sicura", Quotidianosanità.it, 1° agosto 2023. https://www.quotidianosanita.it/
15. Differential privacy, estrarre e usare dati personali garantendone la massima sicurezza: come funziona. Cyber Security 360, 18 settembre 2019. https://www.cybersecurity360.it/
16. Learning Iconic Scenes with Differential Privacy. Apple Machine Learning Research, July 2023. https://machinelearning.apple.com/research/scenes-differential-privacy
17. How we're helping developers with differential privacy. Google for Developers Blog, January 28, 2021. https://developers.googleblog.com/
18. https://agoralabs.eu/
19. Questions and answers - EU Health: European Health Data Space (EHDS). European Commission, 3 May 2022. https://ec.europa.eu/
20. Realising the value of health care data: A framework for the future. ey-value-of-health-care-data-v20-final.pdf
21. Erion G, Janizek JD, Hudelson C, et al. A cost-aware framework for the development of AI models for healthcare applications. Nat Biomed Eng 2022;6(12):1384-98.
22. The socio-economic impact of AI in healthcare. Deloitte, MedTech Europe, October 2020. mte-ai_impact-in-healthcare_oct2020_report.pdf (medtecheurope.org).
23. GPDP. I miei diritti. https://www.garanteprivacy.it/i-miei-diritti

REAL-WORLD EVIDENCE: DATI E SOSTENIBILITÀ

Giovanni Corrao
Università degli Studi di Milano-Bicocca; Direttore del Centro Interuniversitario di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology; Presidente Advanced School of Public Health

PREMESSA

Le soluzioni a molti dei difficili problemi che la sanità pubblica deve affrontare richiedono la raccolta e l'accesso a dati di adeguata qualità. L'Italia ha sviluppato alcune delle banche dati sanitarie più informative del mondo, insieme a competenze di ricerca uniche e grandi talenti nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nelle Università e negli altri enti di ricerca. La combinazione sinergica di questi strumenti e competenze può offrire al nostro Paese l'opportunità di promuovere l'innovazione in sanità, necessaria per tutelare e migliorare la salute dei cittadini secondo i principi costituzionali.

Queste basi informative sono, come vedremo più avanti, estremamente preziose per "conoscere" (per esempio, per identificare i percorsi più sicuri, efficaci, sostenibili), "gestire" (per esempio, per verificare le criticità nell'erogazione dell'assistenza e intervenire adeguatamente) e "verificare" (per esempio l'impatto dell'ambiente sulla salute). In altri termini, per guardare al recente passato al fine di operare meglio nel prossimo futuro. Tuttavia, quando si prospetta la possibilità di utilizzare dati sanitari per fini di ricerca scientifica e delle buone pratiche di sanità pubblica, si entra in un ambito spinoso e di complessa gestione. Si considerino per esempio gli aspetti legati alla problematica del trattamento dei dati personali sanitari.

È atteso che l'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali (GPDP), i *Data Protection Officer*, pongano una particolare attenzione alla minimizzazione del rischio che l'identità del singolo e le informazioni sanitarie che lo riguardano siano svelate. È altrettanto atteso che uno dei principali interessi delle università e degli altri enti di ricerca sia il miglioramento delle nostre conoscenze a supporto della salute dei cittadini, in accordo alla missione istituzionale, attraverso l'accesso e l'uso rigoroso dei dati disponibili. Si consideri infine il ruolo delle agenzie di sanità pubblica, interessate ai dati sanitari correnti come parte integrante delle pratiche di sanità pubblica e strumento di supporto al decisore. Questi diversi punti di vista hanno l'obiettivo comune di operare per la tutela dei diritti dei cittadini (ambedue, privacy e salute) e devono essere inte-

grati armonicamente. Si dovrebbero quindi intraprendere e potenziare azioni rivolte a fornire strumenti validi e condivisi che considerino tutti i sopracitati aspetti in assenza di gerarchie. In altri termini, non sembra giustificato considerare il diritto alla salute in subordine a quello della privacy o viceversa. Per ultimo, molte delle azioni previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza troveranno non poche difficoltà di realizzazione e implementazione in assenza di regole chiare e condivise di accesso e utilizzo dei dati, non solo sanitari.

DATI PER LA RICERCA E LA PRATICA DELLA SANITÀ PUBBLICA

Le finalità sottese all'utilizzo dei dati sanitari possono essere riassunte nel cosiddetto *Real-World Framework* schematizzato nella Figura 1 allegata. Nel loro complesso, lo schema ci aiuta a capire che la ricerca di cui stiamo parlando non è orientata (solo) alla pura speculazione scientifica, bensì (anche e soprattutto) a fornire elementi conoscitivi in grado di indirizzare le azioni di sanità pubblica. Dalla conoscenza all'azione quindi. Ovvero, dovremmo auspicare un *continuum* che dal focus degli istituti di ricerca (generazione di conoscenze) dovrebbe tradursi nei compiti istituzionali delle agenzie di sanità pubblica (azioni orientate alla tutela e alla promozione della salute). Ma l'auspicio dovrebbe riguardare anche il percorso inverso per consentire alle agenzie di sanità pubblica di identificare i bisogni informativi (cosa ci servirebbe sapere per agire meglio?) e rivolgere pertinenti quesiti agli istituti di ricerca. Non è un caso che le direzioni auspicate siano espresse attraverso il tempo condizionale (se fossero disponibili più – e migliori – evidenze empiriche potremmo tutelare meglio la salute dei cittadini?) Le principali criticità, quelle che giustificano il condizionale, riguardano il divario tra gli attori del processo qui descritto[1].

ALCUNE NOTE SU SICUREZZA E IMPATTO

Sicurezza. Senza alcuna pretesa di esaustività, il tema della sicurezza (qui inteso come garanzia di privacy) è affrontato prendendo spunto dal principio noto come *privacy-by design* (o *data-protection-by-design*) e dalle conseguenti azioni tese a mitigare i rischi legati all'interconnessione e la condivisione dei dati e ad aumentare la fiducia del pubblico nella ricerca basata su dati sensibili personali[2]. Tra tali azioni, quelle che hanno avuto maggiore diffusione e popolarità nell'ultimo decennio si collocano nel cosiddetto *Five Safes Framework*[3], che considera: (i) Ambiente Sicuro (pratiche di sicurezza e privacy adottate dall'ambiente in cui i dati vengono custoditi, le circostanze in cui i dati vengono condivisi con i destinatari e la probabilità che un estraneo ottenga l'accesso ai dati); (ii) Dati Sicuri (per evitare il rischio che il cittadino [o la sua famiglia], i cui dati sensibili sono registrati e custoditi in "ambiente sicuro", sia riconosciuto attraverso i cosiddetti identificatori; (iii) Risultati Sicuri (per evitare la possibilità che, piuttosto che il singolo cittadino, i dati sensibili di gruppi di cittadini siano divulgati); (iv) Persone Sicure (per garantire che chi accede ai dati ignori le procedure di sicurezza); (v) Progetti Sicuri (nel

documento originale di Ritchie[2], questa dimensione riguarda principalmente lo scopo del trattamento dei dati, secondario rispetto alle ragioni che primariamente giustificano la raccolta e l'archiviazione dei dati stessi [gestione del sistema sanitario o cura del paziente a seconda che si stiano trattando dati amministrativi o clinici]). Considerazioni etiche, specificatamente legate allo scopo della ricerca (per esempio, il trattamento dei dati è giustificato da un quesito clinico o di sanità pubblica la cui risposta consentirebbe di migliorare la qualità della cura?), sono importanti quanto quelle di natura legale. Noi riteniamo che, oltre allo scopo della ricerca, altri elementi condizionano la sicurezza del progetto. Tra questi, l'assicurazione che il trattamento venga effettuato in modo da ottimizzare la solidità dell'evidenza che ne deriva (e minimizzare il rischio che errori sistematici generino evidenze potenzialmente dannose per la salute) è un elemento spesso trascurato. Per questo motivo preferiamo dedicare a questo elemento una specifica sezione di questo documento ("tra diritto alla salute e solidità delle evidenze").

Impatto. La valutazione d'impatto sulla protezione dei dati (noto con l'acronimo DPIA, *Data Protection Impact Assessment*) è una procedura finalizzata a descrivere il trattamento, valutarne necessità e proporzionalità, e facilitare la gestione dei rischi per i diritti delle persone fisiche derivanti dal trattamento dei loro dati personali. In ossequio al principio di *accountability*, pertanto, il titolare del trattamento ha l'onere di effettuare preventivamente l'analisi dei rischi dei trattamenti posti in essere. Poiché l'accettabilità del rischio di violazione della privacy dovrebbe essere valutata in accordo alla rilevanza del quesito sotteso al trattamento, l'attenzione nella valutazione di impatto è rivolta al progetto di ricerca piuttosto che alle cinque dimensioni separatamente descritte nel precedente paragrafo. In altri termini, a parità di policy che governano la sicurezza generale del *data repository*, ogni specifico studio (trattamento) basato sui dati in esso contenuti, dovrebbe essere sottoposto a valutazione di impatto. D'altro canto, poiché numerosi progetti prevedono che la condivisione (*sharing*) di dati custoditi in più archivi/depositi, anche attraverso procedure innovative tese a federare più collettori di dati per raggiungere un unico scopo[4], a maggior ragione la valutazione di impatto dovrebbe superare i vincoli di sicurezza dei singoli collettori, e ragionare in termini di accettabilità del rischio residuo legato al progetto di ricerca.

Le linee guida del Gruppo Articolo 29 in materia di valutazione di impatto sulla protezione dei dati[4] offrono alcuni chiarimenti sul punto; in particolare, precisano quando una valutazione di impatto sia obbligatoria (oltre ai casi espressamente indicati dal Regolamento europeo all'articolo 35), chi debba condurla (il titolare, coadiuvato dal responsabile della protezione dei dati, se designato), in cosa essa consista (fornendo alcuni esempi basati su schemi già collaudati in alcuni settori) e la necessità di interpretarla come un processo soggetto a revisione continua piuttosto che come un adempimento "una tantum". Le linee guida chiariscono, peraltro, anche quando una valutazione di impatto non sia richiesta: ciò vale, in particolare, per i trattamenti in corso che siano già stati autorizzati dalle autorità competenti e non presentino modifiche significative prima del 25 maggio 2018, data di piena applicazione del Regolamento.

DIRITTO ALLA SALUTE E VINCOLI ETICI

Il 15 maggio 2020, la rivista medica *Science China*, ha pubblicato il resoconto di un'indagine basata sulle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati per forme critiche di COVID-19, dal quale emergeva che i pazienti trattati con "idrossiclorochina" (HCQ) avevano un notevole vantaggio di sopravvivenza (il 18,8% dei pazienti trattati con il farmaco, contro il 47,4% dei pazienti che non l'avevano ricevuto, morivano)[5]. In quei mesi di grande incertezza, l'articolo ha suscitato notevole interesse (non solo in ambiente medico), e ha condizionato la strategia terapeutica in moltissimi *settings* clinici di tutto il mondo. Qualche mese dopo, tuttavia, numerose revisioni sistematiche della letteratura, corredate da stime meta-analitiche, hanno consistentemente mostrato che il trattamento con HCQ non è efficace per la riduzione della mortalità dei pazienti affetti da COVID-19[6,7]. Come si spiega l'inconsistenza tra lo studio originale e i resoconti degli studi successivi? Bisogna premettere che il banale sospetto di scarsa qualità, o addirittura di alterazione truffaldina, dei dati originali non sembra implicato nel fenomeno in esame. Piuttosto, la più plausibile interpretazione dell'enorme divario tra trattati e non trattati con HCQ osservato nello studio originale è attribuibile a un errore sistematico che in modo piuttosto subdolo condiziona molti studi osservazionali, rappresentato dalla "distorsione da tempo immortale". In sintesi, poiché i pazienti trattati con HCQ necessariamente sopravvivono durante il periodo compreso tra il ricovero e la somministrazione del farmaco (periodo quindi definito immortale), mentre i non trattati non necessariamente sopravvivono durante questo periodo, facendo partire l'osservazione dal giorno di ricovero, si introduce un errore che sistematicamente attribuisce al farmaco un beneficio terapeutico in realtà dovuto al disegno dello studio[8].

Noi pensiamo che questo caso meriti una riflessione da parte di tutti gli attori implicati nel tema del trattamento dei dati in campo medico/sanitario. Proveremo a orientare la riflessione enfatizzando gli aspetti etici del problema che stiamo sollevando, gli unici a nostro avviso, che possono fare da collante tra i diversi saperi, approcci, punti di osservazione. Io cittadino, titolare legale dei dati che mi riguardano, ritengo di essere tutelato nei miei diritti a condizione che i dati stessi siano "sicuri" e "funzionali al miglioramento del sistema sanitario". Il primo diritto, che potremmo considerare un "vincolo etico individuale", è quello legato alla riservatezza. Nella precedente sezione di questo documento abbiamo ampiamente discusso della sicurezza dei dati, ovvero delle norme tese a garantire che il "vincolo etico individuale" venga rispettato. Il secondo diritto, che potremmo considerare un "vincolo etico collettivo", è quello legato all'utilizzo dei dati per raggiungere un risultato di interesse collettivo (sociale), nel nostro caso il miglioramento della conoscenza finalizzata alla promozione e alla tutela della salute. Si dovrebbe considerare che la disponibilità, l'accessibilità e l'interconnettività dei dati generati dall'osservazione del mondo reale non garantiscono "di per sé" il miglioramento della conoscenza (cioè, la generazione di prove credibili), anche se i dati sono di buona qualità (il caso con cui abbiamo esordito ne è un esempio). Questo perché, se alcune regole di base non vengono rispettate, anche dati di buona qualità possono

dare un'immagine distorta della realtà. Due immagini ci potranno aiutare a intuire di cosa stiamo parlando. La prima è quella della cosiddetta spedizione di pesca[9]. Buttando l'amo nel pescosissimo mare dei dati qualcosa riusciremmo a pescare. Ma noi non stiamo cercando correlazioni statistiche bensì nessi causali che ci aiutino a migliorare il sistema sanitario. La seconda è quella che gli statistici chiamano tortura dei dati[10]. Se, nel saggiare un'ipotesi su, per esempio, l'effetto di un trattamento i dati vanno in una direzione inattesa, potremmo essere tentati di rianalizzare gli stessi dati fino a quando non riusciremmo a ottenere risultati per noi plausibili.

Per generare evidenze credibili, quindi, non bastano i dati, ma è necessario che le norme di buona pratica continuino a rappresentare la vera guida della ricerca scientifica. In altri termini, abbiamo bisogno (i) di un robusto protocollo che chiarisca la domanda/il quesito al quale si sta cercando di rispondere e definisca nel dettaglio come lo studio intende rispondere alla domanda (criteri di eligibilità/esclusione, l'esposizione in studio, gli esiti di interesse, le altre caratteristiche in gioco, le fonti dei dati e la loro copertura e qualità, il piano di analisi statistica e le tecniche per superare le fonti di vulnerabilità dei risultati), (ii) che il protocollo sia valutato da un comitato di professionisti con documentate competenze nel campo della ricerca osservazionale retrospettiva basata su dati secondari.

PROSPETTIVE E SFIDE

Dovremmo orientarci verso il governo dell'accessibilità ai dati che sappia armonizzare due diritti che ogni cittadino dovrebbe vedere garantiti dall'autorità statale, essendo quest'ultima vincolata sia alla tutela del diritto alla riservatezza di ogni cittadino sia alla garanzia che il processo decisionale sulle azioni di promozione e tutela della salute sia supportato da solide evidenze.

Poiché la questione che stiamo trattando è ormai diventata di interesse planetario, cercheremo di trarre ispirazione da esperienze già avviate in altri Paesi. Tra queste, la "Health Data Research Alliance", un'alleanza indipendente di importanti organizzazioni sanitarie e di ricerca unite per stabilire le migliori pratiche per l'uso etico dei dati sanitari del Regno Unito per la ricerca su larga scala[11], rappresenta la più concreta e promettente iniziativa in questo settore.

Coerentemente, la nostra idea è che alla GPDP, indiscusso riferimento per tutto ciò che riguarda i vincoli sopra definiti nell'ambito dell'etica individuale, dovremmo affiancare un tavolo interistituzionale che sappia valorizzare le ragioni dei cosiddetti vincoli etici collettivi in grado di:

1. realizzare una camera di compensazione per la diffusione delle migliori pratiche nella raccolta e gestione dei dati sanitari in Italia – incluse le banche dati del SSN, i dati genomici e molecolari, i dati socioeconomici, i dati relativi ai cosiddetti *patient-centered outcome*, e altri ancora – consentendone un accesso rapido ed efficiente per la ricerca innovativa su larga scala;

2. unire le competenze e facilitare il partenariato tra le strutture del SSN, altri produttori di dati sanitari, enti di ricerca, associazioni dei pazienti e altre parti interessate a favorire la ricerca finalizzata alla generazione di evidenze scientificamente solide di supporto al governo della salute;
3. promuovere progetti e azioni formative indirizzate alla generazione, all'analisi e all'interpretazione di dati sanitari secondo un approccio metodologicamente rigoroso e attento all'innovazione tecnologica.

ARCA (acronimo di Alleanza per la RicerCA con dati sanitari) è un organismo che nasce dal protocollo di intesa (per la promozione delle migliori pratiche per l'uso etico e rigoroso dei dati sanitari in Italia per fini di ricerca) tra quattro agenzie governative del nostro Paese, di cui tre vigilate dal Ministero della Salute (ISS, AIFA e AGENAS) e una dal Ministero per la Pubblica Amministrazione (Istat). ARCA è articolato in una cabina di regia (di cui fanno parte i presidenti delle agenzie promotrici, rappresentati dei due Ministeri, oltre che il coordinatore di ARCA), e di un Comitato tecnico-scientifico al quale sono stati designati i rappresentanti, oltre che delle agenzie promotrici, anche di INAIL, INPS, INMP, e della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e Provincie Autonome. In allegato a questo documento è riportata la composizione di ARCA.

Ci auguriamo che questa iniziativa possa realizzarsi e possa trovare le condizioni per affrontare il tema dell'utilizzo dei dati per promuovere l'innovazione in sanità, necessaria per tutelare e migliorare la salute dei cittadini, nel pieno rispetto delle norme di tutela dei dati personali.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Corrao G, Franchi M, Mancia G. Knocking on heaven's door: The gap between health institutions and academies in generating knowledge utilizing real-world data. Front Public Health 2022;10:1002910.
2. Ritchie F. The 'Five Safes': A framework for planning, designing and evaluating data access solutions. Data For Policy 2017. London (UK), September 2017.
3. Brandt M, Franconi L, Guerke C, et al. Guidelines for the checking of output based on microdata research. 2010. ttps://uwe-repository.worktribe.com/output/983615/guidelines-for-the-checking-of-output-based-on-microdata-research (last checked February 15, 2023).
4. https://www.garanteprivacy.it/Regolamentoue/DPIA (last checked March 27, 2023).
5. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. Sci China Life Sci 2020;63(10):1515-21.
6. de Moraes VY, Marra AR, Matos LL, et al. Hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Einstein (Sao Paulo) 2022;20:eRW0045.
7. Singh B, Ryan H, Kredo T, et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev 2021;2(2):CD013587.

8. Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: Example using statins for preventing progression of diabetes. BMJ 2010;340:b5087.
9. https://www.datasciencecentral.com/avoid-the-fishing-expedition-approach-to-analytics-projects/
10. Mills JL. Data torturing. N Engl J Med 1993;329(16):1196-9.
11. https://ukhealthdata.org/

ALLEGATO

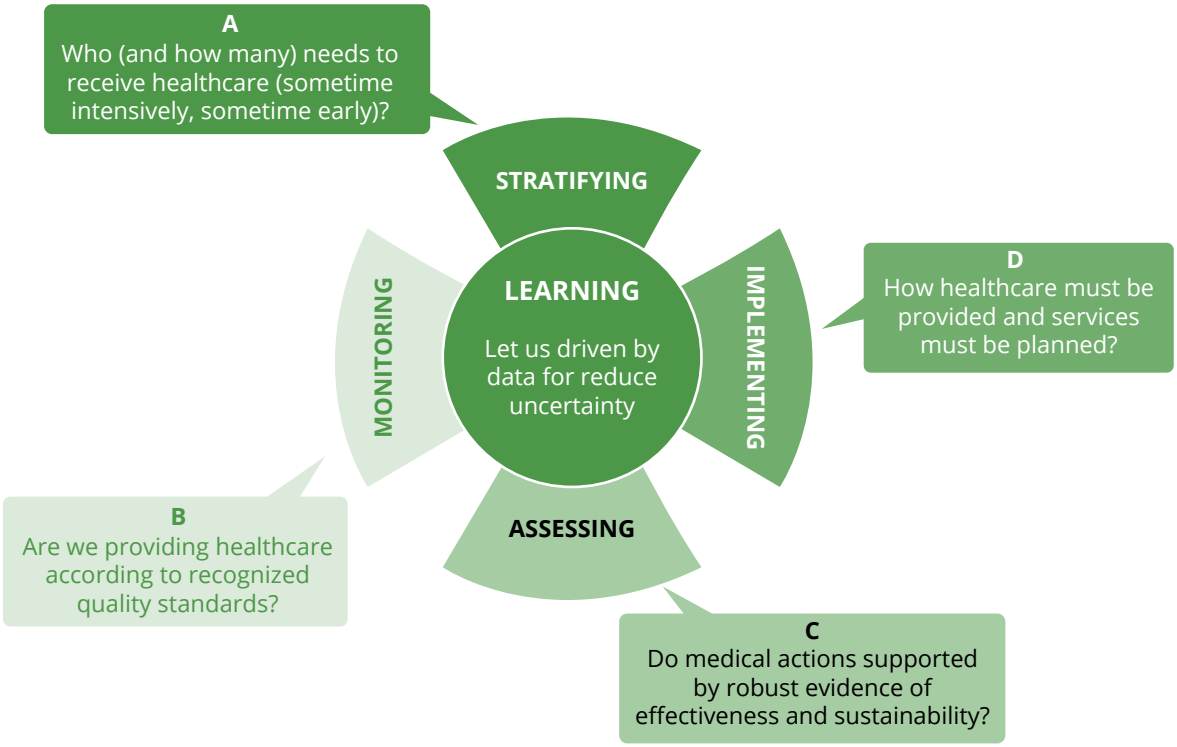

Figura 1. I quattro items che delineano il campo di utilizzo dei dati tratti dal mondo reale per indirizzare le politiche di sanità pubblica.

Stratificazione della popolazione (riquadro A). È il tema più dibattuto in questo momento, quello su cui si stanno concentrando gli sforzi delle componenti tecniche dei Ministeri e delle agenzie da esse vigilate, nonché della comunità scientifica. La segmentazione dei bisogni in funzione dei livelli di assistenza riguarda: (i) la popolazione generale (tutti i beneficiari del SSN in un sistema universalistico come il nostro) in modo da verificare quante persone hanno bisogno di cure intensive, quante di essere prese in carico e attentamente monitorate per garantirne l'aderenza alle cure raccomandate, quanti infine rappresentano il bersaglio degli interventi di promozione della salute; (ii) di nuovo la popolazione generale per identificare le persone più fragili da sottoporre a interventi protettivi durante le emergenze epidemiche; (iii) i pazienti affetti da patologie verso le quali sono state messe a punto terapie personalizzate. La medicina di preci-

sione e l'assistenza sanitaria personalizzata, le nuove ondate della medicina moderna, necessitano di metodi solidi per identificare i pazienti che beneficeranno di terapie mirate e per personalizzare la strategia del percorso sanitario in base alle caratteristiche cliniche, demografiche e socioeconomiche individuali. Questo approccio gioverebbe innanzitutto ai cittadini, attraverso cure personalizzate. Non è più sufficiente sapere come "in media" i pazienti reagiscono alla terapia, ma quali pazienti hanno più probabilità di rispondere alle terapie. Inoltre, il processo di cura deve essere adattato alle peculiari caratteristiche del paziente e del contesto socioeconomico-assistenziale nel quale le cure stesse vengono erogate.

Monitoraggio dell'assistenza (riquadro B). L'adozione di linee guida basate sull'evidenza deve essere verificata per misurare se e come diventano la pratica clinica corrente, ovvero l'adeguatezza dei trattamenti prescritti e l'aderenza alle prescrizioni mediche devono essere entrambe monitorate con metodi robusti e replicabili.

Valutazione dell'impatto dell'assistenza (riquadro C). Poiché la maggior parte delle azioni mediche è supportata da prove non sufficientemente mature, anche la pratica clinica deve essere valutata per verificarne l'impatto sulla prevenzione dell'esito clinico. La sostenibilità economica delle singole cure e organizzativa del sistema nel suo complesso non deve essere sottovalutata in questo contesto. Oggi si punta a una sanità basata sul valore (*Value-Based Healthcare*) imperniata sui principi della massimizzazione dei benefici per i pazienti e della minimizzazione dei costi a carico del SSN. L'invecchiamento della popolazione e l'innovazione terapeutica sono i principali fattori a mettere a dura prova la sostenibilità del sistema stesso. Essendo approvate in carenza di prove mature su efficacia e sicurezza, ed essendo inoltre indirizzate a specifici target biomolecolari non sempre noti, le terapie innovative spesso comportano benefici per pochi pazienti e costi per tutti coloro che vi si sottopongono. Misurarne l'impatto è necessario per contenere i costi e rendere il sistema sostenibile.

Implementazione dei servizi e delle azioni mediche (riquadro D). La loro disponibilità, accessibilità e integrazione in modo tale da garantire una pratica sicura, efficace e sostenibile includendo un particolare focus sugli aspetti organizzativi, sui modelli di presa in carico, sulla realizzazione delle reti di patologia, sulla gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali.

SOSTENIBILITÀ, PROMS E PREMS

Oriana Ciani
SDA Bocconi School of Management

Milena Vainieri
Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa

INTRODUZIONE

Il *patient engagement*, o coinvolgimento dei pazienti, in sanità, è un approccio che punta a portare i pazienti e le loro esperienze, intuizioni e prospettive a influire nei vari livelli del processo decisionale in ambito sanitario, con l'obiettivo di garantire scelte e programmazione radicate nei bisogni e nelle esperienze dei pazienti. Una componente del contributo che i pazienti possono dare in ambito di decisioni manageriali e di politica sanitaria riguarda la considerazione della loro esperienza nel percorso di cura e dell'impatto che questo ha avuto o sta avendo sugli esiti di salute per la persona. Da questo punto di vista gli esiti e l'esperienza riferiti dai pazienti sono capisaldi di un approccio all'assistenza sanitaria che rifletta e affronti i loro bisogni, priorità e preferenze in una logica *patient-centric*. In questo contributo presentiamo brevemente le definizioni e gli usi di queste misure, i risultati ottenuti dalla loro raccolta in studi nazionali e internazionali, proponendo infine una riflessione circa la sostenibilità e l'opportunità di una raccolta sistematica di input riferiti dal paziente nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES (PROMS)

Gli esiti riferiti dal paziente, o *Patient-Reported Outcomes* (PROs), sono definiti come informazioni circa lo stato di salute di un individuo, sintomi, eventi avversi e qualità di vita provenienti direttamente dallo stesso individuo, senza l'intermediazione da parte di terzi. La raccolta strutturata e standardizzata di PROs si basa su questionari o scale validate che prendono il nome di *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs). Da parecchi anni, e in particolare con l'avvento della pandemia di COVID-19, la raccolta di PROMs avviene preferibilmente attraverso supporti elettronici (*electronic Patient-Reported Outcomes*, ePROs), che offrono il vantaggio di una rilevazione a distanza e asincrona rispetto all'incontro paziente-clinico o di ricezione di dati in tempo quasi reale per utilizzarli nel processo decisionale clinico.

L'uso dei PROMs è abbastanza consolidato in contesti di ricerca clinica per valutare l'efficacia, la sicurezza, la convenienza economica degli interventi sanitari. Alcuni questionari di misurazione della qualità di vita, come l'EQ-5D, raccolti durante uno studio clinico registrativo, possono servire per derivare i *Quality Adjusted Life Years*, ovvero l'aspettativa di vita pesata per la qualità, una misura di esito ampiamente utilizzata per valutazioni del profilo di costo-efficacia dei trattamenti che possono, in certi ambiti sanitari, indirizzare decisioni allocative nella logica della sostenibilità economica. Negli anni, però, è aumentato l'interesse per l'uso dei PROMs nella pratica clinica per migliorare la gestione dei singoli pazienti sulla base di input forniti ai clinici da loro stessi[1].

In letteratura sono segnalati diversi vantaggi derivanti dall'implementazione di sistemi ePROs per il telemonitoraggio, a partire dalla possibilità di fare "triage" dei pazienti a distanza, in modo da visitare di persona più rapidamente e con priorità i pazienti per i quali emergono deterioramenti delle condizioni di salute[2]. Da un punto di vista di sostenibilità finanziaria e organizzativa, esperienze su pazienti affetti da diverse patologie croniche hanno riportato una riduzione significativa degli appuntamenti ambulatoriali: –48% per epilessia, –57% per apnea notturna, –45% per malattia infiammatoria intestinale, oltre a 2,4 visite in meno all'anno per artrite reumatoide o +23% di consultazioni telefoniche, al posto di visite in presenza, per diabete di tipo 1. Tutti questi risultati convergono nel segnalare un minor consumo di risorse nei contesti in cui i PROs sono misurati e utilizzati in maniera efficace. Altri benefici descritti riguardano la minore durata media delle visite del follow-up (circa 28 minuti in meno) nei pazienti in immunoterapia oncologica o la sospensione di prescrizione di terapia farmacologica per circa due settimane se il monitoraggio con ePROs dovesse dare riscontri positivi.

Le indagini in cui si esamina la reazione dei clinici ai monitoraggi *patient-reported* (per esempio, contatti telefonici a fronte di avvisi su sintomi clinicamente importanti, rinvii ad altri professionisti sanitari, prenotazioni di esami diagnostici aggiuntivi) generalmente confermano un miglioramento complessivo della gestione clinica dei pazienti. Inoltre, la raccolta di PROMs prima di una visita e la discussione dei risultati durante l'appuntamento favoriscono una migliore comprensione e documentazione dei sintomi del paziente, l'avvio tempestivo di eventuali interventi e il miglioramento delle interazioni tra paziente e medico.

Tuttavia, una delle critiche spesso estese all'uso dei ePROs riguarda il potenziale aumento del carico di lavoro per i professionisti sanitari con un impatto negativo sulla logistica e sul *workflow*. Un'indagine su oltre 500 operatori sanitari presso un grosso ospedale italiano[3] ha rivelato un livello accettabile di conoscenza di PROMs da parte di medici e infermieri, ma un basso utilizzo nella pratica. Nonostante un atteggiamento generalmente positivo verso l'implementazione di routine dei ePROs, i rispondenti sottolineano la necessità di mettere a disposizione risorse e formazione adeguate.

PATIENT-REPORTED EXPERIENCE MEASURES (PREMS)

Oltre agli esiti riferiti dai pazienti (PROs), da più di un decennio è emersa la consapevolezza che bisogna misurare almeno altre tre dimensioni relative all'utente: (i) coinvolgimento nelle decisioni, nella programmazione, consenso informato e self management; (ii) consapevolezza della persona come essere umano che vive in un determinato contesto; (iii) partnership, partecipazione alla cura, fiducia, collaborazione e coproduzione dei servizi[4].

La misurazione di queste dimensioni considerate essenziali per un sistema centrato sui bisogni dell'utente, soprattutto per la valutazione del percorso clinico-assistenziale, è ancora limitata così come sono disponibili poche informazioni su come gli utenti dei servizi sanitari sperimentano l'assistenza sanitaria e in che misura essa aggiunge valore alle loro vite[5]. In particolare, accanto alle domande di soddisfazione tipiche delle indagini rivolte ai pazienti, sono state aggiunte nel tempo domande sull'esperienza (PREMs, *Patient-Reported Experience Measures*). Domande più oggettive relative ai fatti accaduti che permettevano di comprendere meglio alcuni aspetti del percorso di cura. I PREMs, infatti, offrono informazioni utili a misurare i processi fornendo leve operative per il miglioramento della qualità dei servizi sanitari in un'ottica *patient-oriented* come, per esempio, la comunicazione tra pazienti e professionisti.

Poche sono le esperienze di confronto sistematico dei PREMs a livelli di governo sovraziendali[6,7]; le rilevazioni PREMs e PROMs che riguardano i cronici sono limitate a patologie specifiche e spesso occasionali, da segnalare l'iniziativa *Patient-Reported Indicator Surveys* dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico che ha l'obiettivo di confrontare l'esperienza dei cronici in diversi Paesi membri.

RACCOLTA SISTEMATICA DI PROMS E PREMS: SFIDE E OPPORTUNITÀ

Se da un lato vi è letteratura che riporta l'importanza dei PROMs e PREMs, quanto è sostenibile l'introduzione di un flusso basato sui dati riferiti dagli utenti in Italia?

La risposta è collegata alle finalità di questi strumenti. Se si tratta di indagini "una tantum" con numeri limitati, volti per esempio a testare politiche o strategie particolari, i costi da sostenere sono ridotti così come il numero di pazienti da coinvolgere. Se invece si vuol procedere con una rilevazione sistematica, continua e comprensiva, prevedendo un vero e proprio flusso informativo, la sostenibilità può essere un tema da considerare[8].

In particolare, un flusso informativo basato sulla voce dell'utente non può prescindere da un investimento infrastrutturale in tecnologie informatiche interoperabili che permettano di scalare in tempi rapidi le indagini sul territorio nazionale. Gli investimenti iniziali in infrastrutture informatiche, rispetto della protezione dei dati e modalità di restituzione delle informazioni in tempo reale (o quasi), le informazioni provenienti dai pazienti attraverso la cartella clinica (per quanto riguarda i PROs) o attraverso le direzioni aziendali (per quanto riguarda i dati di esperienza e soddisfazione) sono ele-

menti essenziali. A regime il flusso informativo basato sugli utenti (se disegnato bene) dovrebbe essere complessivamente più sostenibile di altri flussi informativi. Infatti, da un punto di vista finanziario dovrebbe avere gli stessi costi di altri flussi già in essere mentre non dovrebbe gravare sugli operatori sanitari perché le informazioni sono inserite dai pazienti/utenti.

Un sistema informativo così strutturato e con queste finalità sarebbe ampiamente compatibile con gli obiettivi della Missione 6 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza. Gli oltre 20 miliardi di euro stanziati a questo scopo sono infatti dedicati ad affrontare in maniera sinergica gli aspetti critici del SSN, allineando i servizi ai bisogni di cura dei pazienti in ogni area del Paese, migliorando le dotazioni infrastrutturali e tecnologiche, promuovendo la ricerca e l'innovazione e sviluppando competenze tecnico-professionali, digitali e manageriali del personale. Rinunciare alla prospettiva dei pazienti e alla raccolta di input *patient-reported* nella strutturazione delle reti di prossimità, della telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale e, complessivamente, dell'impalcatura digitale del SSN potrebbe essere una tremenda opportunità persa.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Di Maio M, Basch E, Denis F, et al; ESMO Guidelines Committee. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol 2022;33(9):878-92.
2. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Peipert JD, et al. Reducing the pressures of outpatient care: The potential role of patient-reported outcomes. J R Soc Med 2023;116(2):44-64.
3. Brunelli C, Zito E, Alfieri S, et al. Knowledge, use and attitudes of healthcare professionals towards patient-reported outcome measures (PROMs) at a comprehensive cancer center. BMC Cancer 2022;22(1):161.
4. Harding E, Wait S, Scrutton J. The state of play in person-centred care: A pragmatic review of how person-centred care is defined, applied and measured. London: The Health Policy Partnership, 2015. https://www.healthpolicypartnership.com/app/uploads/The-state-of-play-in-person-centred-care.pdf
5. OECD. 2019 Status Report. Measuring what matters: The patient-reported indicator surveys. Patient-reported indicators for assessing health system performance. https://www.oecd.org/health/health-systems/Measuring-what-matters-the-Patient-Reported-Indicator-Surveys.pdf
6. De Rosis S, Cerasuolo D, Nuti S. Using patient-reported measures to drive change in healthcare: The experience of the digital, continuous and systematic PREMs observatory in Italy. BMC Health Serv Res 2020;20(1):315.
7. Vainieri M, De Rosis S, Nuti S, et al. Da un'iniziativa internazionale a un osservatorio nazionale per monitorare l'esperienza dei pazienti cronici in Italia. Sistema Salute 2022;66(2):120-38.
8. Jamieson Gilmore K, Bonciani M, Vainieri M. A comparison of census and cohort sampling models for the longitudinal collection of user-reported data in the maternity care pathway: Mixed methods study. JMIR Med Inform 2022;10(3):e25477.

SOSTENIBILITÀ E VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Giovanni Baglio
Direttore UOC Ricerca, PNE, Rapporti Internazionali – Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

Erica Eugeni, Barbara Giordani, Marcello Cuomo, Elisa Guglielmi, Giorgia Duranti
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

Il COVID-19, in quanto evento "eccezionale", ha determinato una grave crisi dell'"ordinario": della medicina e delle sue certezze consolidate ma anche dell'assistenza sanitaria e dell'organizzazione dei servizi[1].

Rispetto alle cure ospedaliere, l'impatto della pandemia è stato quantificato in circa 1,7 milioni di ospedalizzazioni in meno nel 2020 rispetto al 2019 (Tabella 1). Questa riduzione è stata abbastanza evidente per i ricoveri urgenti (–13%) ma molto più marcata per i ricoveri programmati e i day hospital (diminuiti di circa un quarto). Nel 2021, c'è stato un recupero dell'attività ospedaliera, con 500.000 accessi in più rispetto al 2020 (molti dei quali programmati), ma si è mantenuta comunque una riduzione del 14% rispetto al 2019 (corrispondente a circa 1,2 milioni di ricoveri). Considerando il biennio 2020-2021, il numero delle ospedalizzazioni non effettuate rispetto al periodo pre-pandemico (anno 2019) ammonta a circa 3 milioni.

Tabella 1. Numero delle ospedalizzazioni prima e durante la pandemia, per tipologia di ricovero. Italia, 2019-2021.

Ricoveri	2019	2020			2021		
	N.	N.	Diff. 2020-2019	Var % 2020-2019	N.	Diff. 2021-2019	Var % 2021-2019
Ricoveri urgenti	3.413.212	2.957.014	–456.198	–13,4	2.963.276	–449.936	–13,2
Ricoveri programmati	2.957.347	2.218.385	–738.962	–25,0	2.483.653	–473.694	–6,0
Day hospital	1.785.088	1.280.268	–504.820	–28,3	1.505.682	–279.406	–15,7
Totale*	8.537.077	6.817.109	–1.719.968	–20,1	7.318.867	–1.218.210	–14,3

*Il totale dei ricoveri include i valori *missing* della variabile "tipologia di ospedalizzazione".

Sul fronte della sanità pubblica, il COVID-19 ha rafforzato la consapevolezza dell'importanza di un Servizio Sanitario Nazionale a impronta marcatamente pubblica, capace di tutelare la salute di tutti al di là degli interessi particolari, ma ha messo anche in luce i limiti di un sistema ancora eccessivamente sbilanciato sull'assistenza ospedaliera, altamente tecnologica, e poco orientato alle attività di prevenzione e alle cure primarie.

Parallelamente, ha fatto emergere l'inadeguatezza dei nostri attuali sistemi di valutazione per la gestione tanto delle situazioni di crisi quanto di quelle ordinarie, laddove – anche in relazione ai fondi garantiti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza – cresce la necessità di valutare e monitorare nel tempo la qualità (e non solo la quantità) dell'assistenza erogata.

Attualmente disponiamo, infatti, di molti dati e flussi informativi che non sempre possono essere integrati e messi a sistema. Se è vero che a livello regionale una qualche forma di lettura sinottica dei fenomeni sanitari è possibile grazie alla interoperabilità dei sistemi informativi, su scala nazionale non sempre si riescono a raggiungere livelli soddisfacenti.

Con riferimento all'assistenza ospedaliera, un tentativo di garantire una panoramica nazionale sulla variabilità degli esiti e dei processi assistenziali tra soggetti erogatori e tra gruppi di popolazione è rappresentato dal Programma Nazionale Esiti (PNE). Si tratta di uno dei sistemi di valutazione più robusti tra quelli attualmente disponibili in Italia per sistematicità, continuità temporale, copertura geografica e livello di granularità territoriale, che AGENAS realizza con l'apporto dell'Istituto Superiore di Sanità e del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, e in stretta collaborazione con le Regioni e le Province autonome[2,3].

Le valutazioni del PNE si basano sulle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relative agli istituti di ricovero italiani pubblici e privati, integrate con il sistema informativo per il monitoraggio dell'assistenza in Emergenza-Urgenza (EMUR) e con l'Anagrafe tributaria per la verifica dello stato in vita dei pazienti.

A seguito della pandemia, il PNE è stato ulteriormente potenziato rispetto alla capacità di lettura delle dinamiche assistenziali, grazie all'ampliamento del set di indicatori calcolati – passati da 177 nell'edizione 2020 a 194 nell'edizione 2022 – e all'estensione del numero di ambiti nosologici coperti dalla valutazione sistematica.

Una delle principali novità introdotte ha riguardato l'analisi dei volumi, nella prospettiva di concentrare sempre di più gli interventi di elevata complessità in un numero ristretto di strutture qualificate, in ragione della correlazione esistente tra l'ampiezza della casistica trattata e gli esiti assistenziali[4,5]. In particolare, gli indicatori del PNE, calcolati anche per singolo chirurgo e non solo per istituto di ricovero e unità operativa, sono orientati a stimare l'impatto dell'*expertise* dei professionisti sulle performance assistenziali.

Si è aggiunta, altresì, la possibilità di calcolare con maggiore puntualità la tempestività di accesso (in ore o minuti) a procedure salvavita come l'angioplastica coronarica in pazienti con infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST (entro 90 mi-

nuti dall'accesso in struttura) e l'intervento per frattura di femore in pazienti ultrasessantacinquenni (entro le 48 ore dall'accesso in ospedale), che permetterà di valutare la capacità del sistema di garantire un'attesa preoperatoria accettabile.

Sul versante degli esiti, la disponibilità di nuovi parametri clinici nel tracciato delle SDO (ai sensi del Decreto Ministeriale 7 dicembre 2016, n. 261) permetterà di controllare in maniera sempre più puntuale il confondimento esercitato dalla gravità dei pazienti all'ammissione, nei modelli di *risk adjustment*.

A fronte di tali miglioramenti nell'analisi, permane la criticità di una valutazione dell'assistenza prettamente orientata alle cure ospedaliere, anche in ragione dell'impossibilità di *linkare* a livello nazionale i dati delle SDO con altri flussi informativi quali quelli relativi alle prescrizioni farmaceutiche, all'assistenza specialistica ambulatoriale e alle cure primarie. Tale limitazione impedisce, tra le altre cose, la ricostruzione dei percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti complessi che non sono confinati in un unico *setting* assistenziale o ambito disciplinare, e la misurazione di indicatori rilevanti come quelli relativi all'aderenza ai trattamenti e alla qualità complessiva della presa in carico. Attualmente, la valutazione della sanità territoriale può essere effettuata solo in maniera parziale e indiretta, a partire da misure di ospedalizzazione "evitabile" che fanno riferimento alle cosiddette *ambulatory care sensitive conditions*: condizioni patologiche per le quali un'adeguata gestione a livello delle cure ambulatoriali si rivelerebbe potenzialmente in grado di prevenire il ricovero ospedaliero[6]. Un simile approccio di analisi, tuttavia, garantisce solo indicazioni orientative sulla qualità delle cure primarie e dell'assistenza distrettuale, e ha mostrato i propri limiti proprio durante la pandemia, quando si è assistito a una marcata contrazione delle ospedalizzazioni, incluse quelle "evitabili", in maniera del tutto indipendente rispetto alla qualità della presa in carico a livello territoriale. Su questo fronte, da un'analisi effettuata da AGENAS sugli archivi SDO 2017-2021 è risultato che il decremento subito dall'ospedalizzazione evitabile nel periodo COVID-19 rispetto al triennio pre-pandemico è stato pari a –31%, con importanti differenze tra Regioni (da –18% in Valle d'Aosta a –44% in Campania); tale riduzione è stata più marcata rispetto a quella registrata per le ospedalizzazioni complessive, che sono diminuite in media del 17% (da –13% nel Lazio a –24% in Campania)[7,8].

Il progressivo avanzamento della sanità digitale e le novità introdotte in particolare con la Legge 28 marzo 2022, n. 25, attraverso il rilancio del Fascicolo Sanitario Elettronico e l'istituzione dell'Ecosistema Dati Sanitari, dovrebbero garantire una maggiore interoperabilità dei sistemi informativi e aprire nuovi scenari sul versante della valutazione e del monitoraggio dei processi assistenziali, nella prospettiva di individuare le aree di potenziale miglioramento, contrastare l'inappropriatezza clinica e la disomogeneità nell'accesso ai trattamenti per aree territoriali e con riferimento ai gruppi più vulnerabili della popolazione, sostenere una più efficace programmazione sanitaria, ottimizzare le risorse disponibili e contribuire alla costruzione di un sistema sanitario più sostenibile e più resiliente, tanto nelle situazioni di emergenza quanto di fronte alle sfide del quotidiano.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Eugeni E, Baglio G. Re-starting from a social-ecological approach to health. ARO 2021;1(3):170-4.
2. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali – AGENAS. Rapporto Programma Nazionale Esiti. Edizione 2022. https://pne.agenas.it/
3. Colais P, Pinnarelli L, Mataloni F, et al. The national outcomes evaluation programme in Italy: The impact of publication of health indicators. Int J Environ Res Public Health 2022;19(18):11685.
4. Cerza F, Cicala SD, Bernardini F, et al. Relazione tra volumi di attività ed esiti dell'assistenza ospedaliera: Evidenze epidemiologiche a supporto del processo di revisione del Decreto del Ministero della Salute n. 70 del 2 aprile 2015. Recenti Prog Med 2022;113(2):114-22.
5. Amato L, Fusco D, Acampora A, et al. Volumi di attività ed esiti delle cure: Prove scientifiche in letteratura ed evidenze empiriche in Italia. Epidemiol Prev 2017;41(5-6 [Suppl 2]):1-128.
6. Agency for Healthcare Research and Quality. Guide to prevention quality indicators: Hospital admission for ambulatory care sensitive conditions. October 2001. AHRQ Pub. No. 02-R0203.
7. Cuomo M, Mencacini C, Burgio A, et al. Indice sintetico di ospedalizzazione evitabile. In: Rapporto Osservasalute 2022. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane. Milano 2023; pp. 427-32.
8. Baglio G. La valutazione dell'assistenza sanitaria nell'era sfidante del post-covid: Attuali strumenti e nuove prospettive. Recenti Prog Med 2023;118(4):185-7.

L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE: APPLICAZIONI IN CAMPO SANITARIO

Gianluigi Greco
Presidente Associazione Italiana per l'Intelligenza Artificiale (AIxIA)

Piero Poccianti
Coordinatore del board industriale di Associazione Italiana per l'Intelligenza Artificiale (AIxIA)[*]

COS'È L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

L'Intelligenza Artificiale (IA) è una disciplina dell'area informatica che si occupa di studiare i fondamenti teorici, le metodologie e le tecniche che permettono di progettare e realizzare sistemi hardware e software "intelligenti".

In questo periodo, il successo che fanno registrare le Deep Neural Network e i grandi modelli generativi (come ChatGPT) rischia di farci perdere di vista l'autentica portata di questa disciplina. Nella percezione dei non addetti ai lavori ci troviamo finalmente di fronte a una Artificial General Intelligence (AGI), vale a dire un sistema capace di affrontare e risolvere qualsiasi problema in qualsiasi situazione. Diciamo subito che le cose non stanno così: l'AGI è ancora molto lontana. Tuttavia, bisogna ammettere che sono davvero notevoli i risultati che stiamo ottenendo nell'implementazione di sistemi di IA che, in ambiti ristretti e definiti, possono uguagliare e spesso superare le capacità umane.

Ciò significa che al di là dell'entusiasmo dei media (e del mercato), che si concentra sull'ultima novità del settore, l'IA si basa su un insieme molto vasto di paradigmi diversi che, opportunamente integrati e impiegati, permettono di affrontare molte situazioni attraverso una proficua collaborazione uomo-macchina.

Detto altrimenti, così come il microscopio e il telescopio in passato ci hanno permesso di superare i limiti dei nostri sensi e di scoprire nuovi mondi nel campo dell'infinita-

* L'Associazione Italiana per l'Intelligenza Artificiale (IA) è una associazione scientifica, senza fini di lucro, fondata nel 1988 con lo scopo di promuovere la ricerca sull'IA e di favorirne la diffusione. L'AIxIA è membro della European Association for Artificial Intelligence (EurAI, precedentemente ECCAI). EurAI è stata fondata nel 1982 per rappresentare la comunità Europea dell'IA. I membri dell'EurAI sono le associazioni di IA che hanno sede nei principali Paesi europei (e non solo).

mente piccolo e dell'infinitamente grande, oggi le applicazioni di IA promettono (e in parte già permettono) di estendere le nostre capacità cognitive e di analizzare e cogliere fenomeni che altrimenti sfuggono ai nostri sensi e alla nostra mente.

COSA PUÒ FARE OGGI L'IA

Le applicazioni di IA, con i loro diversi paradigmi, sono oggi in grado di affrontare diversi tipi di operazioni problematiche.

- **Percepire**. Esistono applicazioni capaci di identificare un suono, di comprendere il linguaggio parlato e di riconoscere oggetti e situazioni in un video. A partire dal 2017, attraverso sfide controllate, si è visto come molti di questi sistemi superano le capacità umane.
- **Imparare**. Le applicazioni di IA sono in grado di estrarre regolarità dagli esempi. In questo modo imparano a riconoscere un gatto da un cane, ma anche a classificare un tumore rispetto a un'altra forma di anomalia esaminando radiografie, ecografie ecc.
- **Ragionare**. Utilizzando metodi di cui oggi sentiamo parlare poco, ma che costituiscono invece una base importante del loro successo, le applicazioni di IA esprimono capacità di ragionamento superiori alle nostre per quanto riguarda la soluzione di problemi, l'ottimizzazione dei processi e delle risorse scarse, il supporto alle decisioni.
- **Esprimere creatività**. Sul fronte della creatività esistono applicazioni di IA in grado di realizzare soluzioni innovative, brevetti e opere artistiche in forma musicale, fotografica, audiovisiva, testuale (da articoli giornalistici a composizioni poetiche).
- **Astrarre**. Si tratta del fronte più problematico, in cui la capacità dell'IA è ancora limitata e la ricerca sta concentrando ingenti risorse: per affrontare questa sfida, infatti, l'IA deve lavorare su una mole di dati enorme che richiede una quantità di energia che non è sempre sostenibile produrre.

COSA PUÒ FARE L'IA IN MEDICINA

Cominciamo col dire che secondo l'*AI Index Report 2023* (Figura 1, https://aiindex.stanford.edu/) nell'anno 2022 è proprio il settore medico ad aver fatto registrare negli USA i maggiori investimenti privati in relazione all'IA. In effetti, l'impiego dell'IA permette oggi di supportare il settore sanitario in molti modi: sia attraverso strumenti di ausilio alla diagnosi sia attraverso sistemi che diminuiscono il carico di lavoro dei medici in relazione ai compiti ripetitivi e di natura burocratica. Ma non va dimenticato anche un contributo di carattere più generale, attraverso soluzioni che permettono di migliorare la salute dei cittadini: e a questo proposito occorre ricordare che l'Obiettivo 3 di Sviluppo Sostenibile dell'*Agenda 2030* dell'Organizzazione della Nazioni Unite prevede proprio la sfida di "Assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età".

Quella che segue è una panoramica generale sui contributi dell'IA in ambito medico-sanitario.

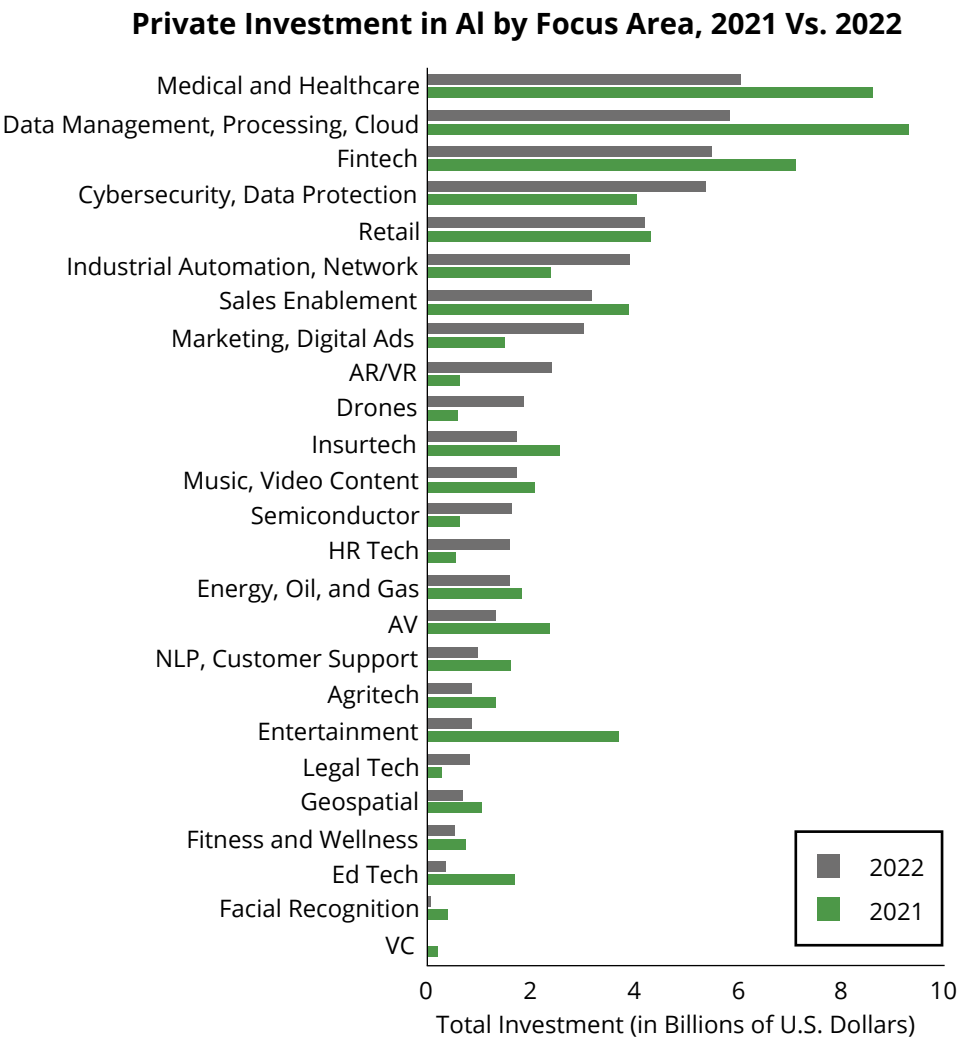

Figura 1. AI Index Report 2023 (NetBase Quid 2022).

- **Supporto alla diagnostica**. Come già accennato, oggi abbiamo strumenti che possono aiutare i medici a effettuare diagnosi, individuando pattern visivi con un livello di precisione molto più alto di quanto potrebbe fare il medico da solo. In alcuni casi, questo tipo di strumenti può permettere una prima diagnosi in autonomia, a cui far seguire poi una doverosa consultazione del medico.
- **Supporto alle decisioni**. Le applicazioni di IA che lavorano con la visione artificiale, il riconoscimento di suoni, l'analisi dei movimenti ecc., associati al ragionamento logico e alla ricerca, costituiscono un supporto per il medico non solo nella diagnosi, ma anche nell'individuazione delle terapie.
- **Realizzazione di nuovi medicinali**. L'IA può inoltre aiutare a sviluppare nuovi farmaci: la capacità di simulare interazioni di sostanze tra loro e con l'organismo consente di velocizzare le fasi di ideazione di nuove terapie e di nuovi medicinali

(ci sono, per esempio, applicazioni che hanno permesso di determinare, con una precisione mai raggiunta prima, la forma tridimensionale di una proteina partendo dalla sua sequenza di aminoacidi).

- **Individuazione di mix di farmaci per uno specifico paziente**. L'IA può supportare la medicina in direzione di una diagnostica e somministrazione mirate al singolo paziente. Ci sono applicazioni in grado di combinare i dati ottenuti da piattaforme di analisi di proteine tumorali e delle loro modificazioni per individuare gli enzimi che producono segni distintivi nelle cellule maligne.
- **Integrazione con l'*Internet of Things***. La realizzazione di strumenti diagnostici a buon mercato, integrabili in smartphone, smartwatch e altri strumenti dedicati, permettono di raccogliere dati utili a supportare non solo il medico ma anche il paziente: attraverso il monitoraggio della qualità dell'aria, del livello di rumore ambientale, del battito cardiaco, dell'ossimetria e della pressione sanguigna possono, per esempio, costituire strumenti di prevenzione della malattia.
- **Ottimizzazione dei processi e uso delle risorse**. Durante la pandemia da COVID-19 sono state sperimentate applicazioni di IA che hanno consentito agli ospedali di ottimizzare i turni di medici e infermieri nonché di gestire le risorse scarse come mascherine, camici e respiratori. Questo tipo di applicazioni possono essere usate su vasta scala anche per ottimizzare i processi e diminuire lo stress di medici e pazienti.
- **Riduzione dei carichi di lavoro per aspetti burocratici**. Gli strumenti di IA possono inoltre costituire un valido supporto per interfacciare i sistemi informativi, per fissare appuntamenti, per redigere questionari e molto altro. Si pensi all'impiego di assistenti virtuali che forniscono risposte automatiche nei call center, ma anche ad applicazioni più complesse che attraverso strumenti semantici fanno comunicare sistemi che altrimenti risulterebbero non interoperabili (per esempio, è possibile definire documenti intelligenti capaci di recuperare informazioni già fornite ad altri sistemi, rispettando nel contempo la privacy del paziente e permettendo l'integrazione dei dati all'interno del Fascicolo Sanitario Elettronico).

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Per uno stato dell'arte più approfondito si veda il volume *I sistemi di intelligenza artificiale come strumento di supporto alla diagnostica* pubblicato nel 2021 a cura del Consiglio Superiore di Sanità.

Per una rassegna dettagliata sui contributi dell'IA all'OSS/SDGs (*Sustainable Development Goals*) n. 3 (ma anche sugli errori da evitare) si veda invece il volume *L'Intelligenza Artificiale per lo Sviluppo Sostenibile*, curato da AIxIA e pubblicato nel 2021 nelle edizioni del CNR.

SSN E I FUTURI LIVELLI DI SOSTENIBILITÀ

LA SOSTENIBILITÀ DELLA SALUTE: QUALE RUOLO PER LE FARMACIE?

Serena Sileoni
Università Suor Orsola Benincasa; Senior fellow Istituto Bruno Leoni

Venticinque anni fa, l'Antitrust sollecitava a valorizzare il "*ruolo del farmacista come consulente della salute, riducendo quell*[o]*, oggi prevalente, di intermediario commerciale*", e a trasformare le farmacie "*da semplice esercizio commerciale a struttura in grado di fornire al cittadino una serie di servizi sanitari di facile esecuzione, diretti soprattutto all'attività di prevenzione, per i quali la professionalità del farmacista diventerebbe insostituibile e prevalente rispetto a quella di imprenditore commerciale*"[1].

Oggi, l'esperienza della pandemia, durante la quale ciascuno di noi si è recato varie volte in farmacia per la somministrazione dei tamponi e talora anche dei vaccini, ha fatto toccare con mano quella possibilità, allora così astratta e remota, dando evidenza di come le farmacie siano "*presidi di prossimità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)*"[2].

Questa prospettiva risulta quindi più che mai attuale, per tre ordini di ragioni: demografiche, di spesa pubblica e di attuazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR).

Dal punto di vista demografico, la popolazione ultrasessantacinquenne rappresenta oggi in Italia il 23,5% del totale, quella tra 15 e 64 anni il 63,6% e quella entro i 14 anni il 12,9%. Di fatto – segnala l'Istat – la popolazione del Paese è già ben dentro una fase accentuata e prolungata di invecchiamento. Se le variabili rimanessero costanti, entro il 2050 le persone ultrasessantacinquenni potrebbero rappresentare quasi il 35% della popolazione, mentre un intervallo di confidenza al 90% farebbe oscillare la previsione tra un minimo del 33% a un massimo del 36,7%. Nel frattempo, la generazione "baby boomer", ossia i nati tra gli anni Sessanta e gli anni Settanta, transiterà dall'età adulta a quella senile[3].

La combinazione dei due andamenti avrà un impatto sia sulla capacità lavorativa e sul mantenimento del gettito erariale, e quindi sul mantenimento delle risorse necessarie a sostenere il costo dei diritti (compresi quelli sociosanitari), sia sulla domanda di salute di una popolazione sempre più anziana. A un problema di recupero delle risorse necessarie si aggiunge, dunque, non solo quello di un aumento della domanda, ma anche di una caratterizzazione di quest'ultima sempre più costante e continua. Prendendo come riferimento anagrafico quello Istat degli ultrasessantacinquenni, in questa età

la prevalenza della condizione di cronicità è già oggi del 74%. Sopra i settantacinque anni alla cronicità e comorbilità si aggiunge anche il dato di un 21% di anziani non autosufficienti, che aumenta al 46% per gli over ottantacinquenni[4]. Nella definizione dei bisogni della non autosufficienza vi è anche quella di prendere i farmaci, curarsi correttamente, prenotare e gestire le visite mediche, oltre al bisogno di cure domiciliari. I dati suggeriscono inoltre che, all'avanzare dell'età, non solo aumenti il rischio di contrarre malattie croniche, ma anche che queste diventino la principale causa di morbilità e disabilità, oltre che di mortalità.

Non solo quindi serviranno più risorse, ma servirà una diversa organizzazione del sistema, basata su servizi costanti di assistenza sociosanitaria.

Tra questi, anche quelli che la Legge 18 giugno 2009, n. 69 e il relativo Decreto Legislativo 3 ottobre 2009, n. 153 assegnano alla "Farmacia dei servizi": gestione delle prestazioni domiciliari di infermieri e fisioterapisti, assistenza nello svolgimento di esami di autocontrollo, assistenza nella prenotazione, pagamento e ritiro di referti delle prestazioni ambulatoriali.

Come si può notare anche solo da questo rapido e non completo elenco, da circa quindici anni le farmacie possono svolgere "*una serie di funzioni assistenziali di stretta collaborazione col Servizio sanitario nazionale*"[5] che non si sovrappongono, ma si affiancano a quelli svolti dagli altri attori del SSN, dai medici di base e pediatri agli ambulatori, dai laboratori di analisi agli stessi ospedali, sintetizzabili nelle prestazioni domiciliari di infermieri e fisioterapisti; nello svolgimento di esami diagnostici di autocontrollo; nella possibilità per la farmacia di funzionare da CUP, anche nella parte di pagamento e ritiro dei referti.

D'altro canto, la farmacia di servizi pare complementare alla necessità, segnalata dal PNRR, di "*potenziare il SSN, allineando i servizi ai bisogni delle comunità e dei pazienti, anche alla luce delle criticità emerse durante l'emergenza pandemica; rafforzare le strutture e i servizi sanitari di prossimità e i servizi domiciliari; sviluppare la telemedicina e superare la frammentazione e la mancanza di omogeneità dei servizi sanitari offerti sul territorio; sviluppare soluzioni di telemedicina avanzate a sostegno dell'assistenza domiciliare*"[6].

Le farmacie non sono inserite nel PNRR, a eccezione che per una componente della Missione 5 Coesione e Inclusione, la quale – non a caso – prevede un coinvestimento del 50% a favore delle farmacie rurali per renderle in grado di erogare servizi sanitari territoriali in aree marginalizzate. Tuttavia, esse, per quanto già è loro consentito dalla legislazione, sembrano chiamate – oggi più di ieri – a sostenere l'efficace organizzazione di una rete territoriale – arricchita auspicabilmente dalle strutture finanziate dal PNRR – che alleggerisca il peso gravante sugli ospedali, le inefficienze dell'assistenza sanitaria di base e le prevedibili difficoltà operative, in particolare delle Case di Comunità, nel rispetto delle specifiche attribuzioni. Così potrebbe essere per l'organizzazione dell'assistenza domiciliare o per il rafforzamento della telemedicina, per la quale la farmacia è già riconosciuta come "*luogo di fruizione della prestazione dal punto di vista dell'utente*"[7]. Tale ultima possibilità è stata confermata in un recente

accordo Stato-Regioni[8], il quale ha previsto che, in caso di difficoltà per il paziente a organizzare al proprio domicilio gli strumenti informatici per la televisita, deve essere garantita la possibilità di accedere a strutture territoriali delle ASL ovvero "*verranno valutati opportuni accordi che permettano di usufruire in modo conveniente di postazioni dedicate messe a disposizione*", tra l'altro, anche presso le farmacie.

Quanto appena detto ha un risvolto complementare sull'alleggerimento del carico di prestazioni per quei presidi del SSN su cui insiste, attualmente, la domanda di prestazioni che potrebbe essere traslata sulle farmacie. Come si è detto, il legislatore è stato accorto nel non trasferire prestazioni che, per la loro tipologia, non possono essere assunte dalle farmacie. Tuttavia, è indubbio che oggi sui medici di base e pediatri di libera scelta, sugli ambulatori, sui Pronto Soccorso e sui centri di prenotazione gravi una richiesta di assistenza non direttamente sanitaria, ma per prestazioni a questa correlate. In particolare, per la popolazione anziana si pensi all'assistenza alle prenotazioni o all'effettuazione di autoanalisi. Ma si pensi anche, a beneficio di tutta la popolazione, a servizi di informazione e educazione sanitaria a scopo preventivo. A tale proposito, sono significativi i dati sugli accessi inappropriati ai Pronto Soccorso. Uno studio pubblicato su *Geriatrics & Gerontology International*, focalizzato sul territorio italiano, mostra innanzitutto che gli accessi ai Pronto Soccorso crescono progressivamente con l'età – su 1.000 abitanti con più di novant'anni si riscontrano 500 accessi all'anno. Inoltre, i tassi di accessi inappropriati variano dal 90% al 60% a seconda che si tratti di giovani adulti o anziani. Tassi di inappropriatezza così elevati indicano un forte disorientamento da parte dei pazienti, che al momento del bisogno non sanno a chi rivolgersi.

Realizzare gli obiettivi posti dal legislatore con l'introduzione della "Farmacia dei servizi" avrebbe importanti vantaggi, dunque, per i pazienti, per l'efficientamento del SSN e quindi per una migliore gestione delle risorse pubbliche e una maggiore sostenibilità del servizio sanitario, nonché per il rafforzamento della capacità di innovazione dello stesso che il PNRR, con i suoi 15,63 miliardi di euro per la salute, pretende di portare.

NOTE E BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato. Indagine conoscitiva nel settore degli ordini e collegi professionali, conclusa con provvedimento n. 5400 del 9 ottobre 1997, cap. V.
2. Così ne parla, *ex plurimis*, la Corte costituzionale proprio a proposito della possibilità di effettuare test e vaccini per COVID quali "*vere e proprie prestazioni sanitarie*" (sentenza n. 171/2022).
3. Dati Istat pubblicati nel Report sulle previsioni demografiche 2021 del 22 settembre 2022.
4. Dati tratti da Consiglio Superiore di Sanità. Invecchiamento della popolazione e sostenibilità del SSN. 15 maggio 2020, p. 9.
5. Corte costituzionale, sentenza 18 luglio 2014, n. 216.
6. Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, p. 227.
7. Ministero della Salute, Linee di indirizzo nazionali sulla telemedicina, 2014, p. 16.
8. Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni di telemedicina, 17 dicembre 2020.

SOSTENIBILITÀ DEL SSN: PROBLEMA DI PATTO SOCIALE, DI PRIORITÀ O DI EQUILIBRIO DI BILANCIO?

Francesco Longo
GERGAS/SDA Bocconi e Social and Political Science Department, Università L. Bocconi

La parola sostenibilità, nella sua ampiezza e fluidità interpretativa, in ambito sanitario può condurre ad almeno tre prospettive diverse, tutte interessanti e mutualmente utili: la sostenibilità del patto sociale per la tutela collettiva della salute, la sostenibilità dell'allocazione delle risorse ovvero della scelta delle priorità, la sostenibilità intesa come equilibrio di bilancio, nella relazione tra finanziamenti disponibili e spese del Servizio Sanitario Italiano (SSN).

LA SOSTENIBILITÀ DEL PATTO SOCIALE SUL SSN

La missione fondamentale del SSN è quella di garantire una tutela universalistica e gratuita della salute per tutti i cittadini. La Tabella 1 illustra come il livello di finanziamento del SSN sia in modo rilevante inferiore a quello degli altri Paesi dell'Unione europea (UE) paragonabili (Germania, Francia, UK).

Tabella 1. Livello di finanziamento del servizi sanitari nell'Unione europea.

Paese	Spesa pubblica o privata obbligatoria (€ pro capite e % del PIL)				Spesa intermediata volontaria (€ pro capite e % del PIL)				Spesa OOP (€ pro capite e % del PIL)				Spesa privata volontaria totale				Spesa sanitaria totale (€ pro capite e % del PIL)			
													(% del PIL)		(% spesa totale)					
	2019		2020		2019		2020		2019		2020		2019	2020	2019	2020	2019		2020	
	€	%	€	%	€	%	€	%	€	%	€	%					€	%	€	%
Germania	4.108	9,8%	4.418	10,9%	128	0,3%	128	0,3%	653	1,6%	646	1,6%	1,9%	1,9%	16%	15%	4.889	11,7%	5.192	12,8%
Francia	3.354	9,3%	3.523	10,3%	281	0,8%	264	0,8%	380	1,1%	372	1,1%	1,9%	1,9%	16%	15%	4.015	11,1%	4.160	12,2%
Spagna	1.704	6,5%	1.859	7,8%	184	0,7%	181	0,8%	525	2,0%	498	2,1%	2,7%	2,9%	29%	27%	2.413	9,1%	2.538	10,7%
Portogallo	1.206	5,8%	1.323	6,8%	169	0,8%	157	0,8%	607	2,9%	570	2,9%	3,7%	3,7%	39%	35%	1.983	9,5%	2.050	10,5%
Italia	1.920	6,4%	2.043	7,3%	73	0,2%	71	0,3%	611	2,0%	571	2,1%	2,2%	2,4%	26%	24%	2.604	8,7%	2.686	9,6%
Grecia	862	5,0%	909	5,9%	66	0,4%	67	0,4%	472	2,8%	491	3,2%	3,2%	3,6%	38%	38%	1.402	8,2%	1.469	9,5%
UK	3.016	7,8%	3.626	9,9%	204	0,5%	202	0,6%	581	1,5%	549	1,5%	2,0%	2,1%	21%	17%	3.800	9,9%	4.377	12,0%

Nel 2020 la Germania ha speso il 10,9% del PIL (Prodotto Interno Lordo) per la sanità pubblica, la Francia il 10,3%, l'UK il 9,9%, l'Italia il 7,3%. Per il 2022 e il 2023 è stato deciso di ridurre ulteriormente le risorse del SSN al 6,5% del PIL. Le risorse che gli italiani dedicano alla sanità pubblica non sono sufficienti a garantire una copertura universalistica (per raggiungere i livelli di francesi, tedeschi e inglesi dovremmo aumentare la spesa del 40-50%). Infatti, gli italiani più ricchi, che vivono prevalentemente nelle Regioni più abbienti, consumano in modo aggiuntivo 41 miliardi per la sanità privata e 25 miliardi per l'assistenza LTC (*Long Term Care*) ai non autosufficienti, creando un livello di iniquità rilevante nel Paese nell'accesso alle cure e ai servizi per gli anziani. La decisione di allocare solo il 6,5% del PIL per il SSN è una decisione collettiva degli italiani, confermata in modo bipartisan da tutti i Governi che si sono alternati negli ultimi quindici anni (dai tecnici Monti e Draghi, dal centro destra Berlusconi e Meloni, dal centro sinistra Letta o Renzi). Infatti, sempre nel confronto UE, gli italiani preferiscono spendere più risorse pubbliche per le pensioni (andando in pensione prima e avendo pensioni più alte), per bonus di varia natura alle famiglie (dal bonus ristrutturazioni all'assegno di invalidità) piuttosto che per servizi reali come la sanità, la scuola o il trasporto pubblico. Il dato che conferma questa opzione di policy è la constatazione che il 50% delle risorse totali del welfare italiano vanno in pensioni, contro il 30-35% di altri Paesi UE, che invece investono di più in scuola, sanità, ricerca a discapito della generosità previdenziale.

Il concetto di sostenibilità riguarda quindi la consapevolezza e l'accettazione diffusa di questa opzione: meno per la sanità (e per la scuola e i trasporti) ma più per le pensioni e trasferimenti monetari diretti alle famiglie. La sostenibilità ha a che fare, in questo contesto, con il consenso e l'accettazione di queste politiche. Se gli italiani decidono di allocare solo il 6,5% del PIL per la sanità pubblica (contro il 9,5% di francesi e tedeschi) possono permettersi un SSN da 6,5% del PIL, quindi con copertura non universalistica, con standard assistenziali medi e con un certo ritardo nell'assorbire le innovazioni farmaceutiche, di dispositivi medici e tecnologici più costosi. Siamo consapevoli di questo? Siamo soddisfatti? Se la risposta è positiva il sistema è sostenibile, perché abbiamo costruito e rispettato un patto sociale su questi obiettivi. Se la risposta fosse negativa, bisogna scegliere in quali ambiti di spesa pubblica vogliamo ridurre la copertura (Andare in pensione più tardi? Ridurre le deduzioni fiscali? Ridurre i bonus?) per trasferire più risorse al SSN e determinare una nuova sostenibilità, ovvero soddisfazione collettiva diffusa, consapevole delle scelte compiute.

LA SOSTENIBILITÀ DELLE PRIORITÀ DEL SSN

La scarsità di risorse del SSN impone delle scelte allocative, che sono per lo più implicite.

Come si osserva in Figura 1, in ambito ambulatoriale il 59% delle visite ginecologiche sono pagate privatamente, la cardiologia al 32%, la neurologia al 31%, mentre l'oculistica torna al 51%. Si conferma che il sistema, sottofinanziato, non è universale e compie

delle scelte implicite di allocazione delle risorse. In generale privilegiamo il paziente anziano non autosufficiente a quello giovane con problemi psichiatrici, il paziente acuto a quello cronico, le ultime fasi di vita alla prevenzione. I *settings* specialistici territoriali, come la salute mentale, le dipendenze, la neuropsichiatria infantile, sono meno finanziati in proporzione ai bisogni rispetto a quelli ospedalieri.

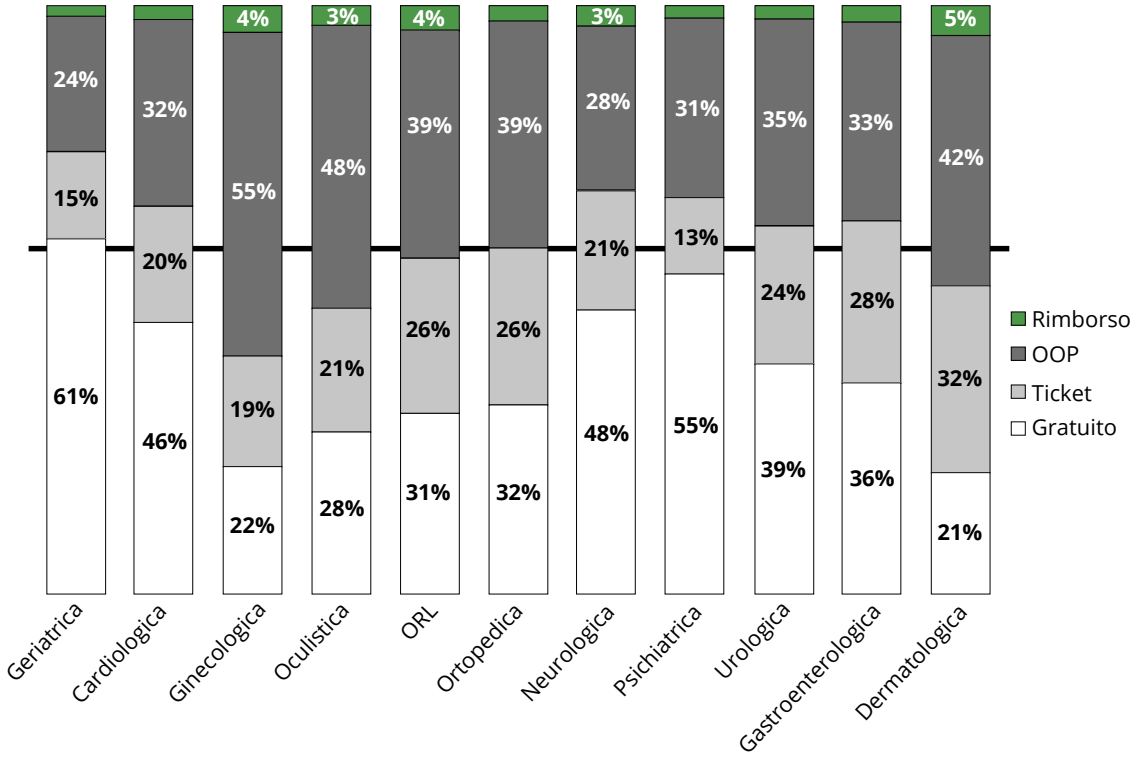

Figura 1. Modalità di pagamento (%) delle visite specialistiche per specialità, 2013. Fonte: elaborazione OCPS-CERGAS Bocconi su dati Istat.

La sostenibilità di un sistema afferisce all'accettazione di queste scelte allocative, che prioritizzano alcuni ambiti della salute e, fisiologicamente, ne trascurano altri. Queste priorizzazioni allocative del SSN non sono conosciute, non sono dibattute e non sono programmate, e quindi non presentano problemi di accettazione collettiva.

LA SOSTENIBILITÀ COME EQUILIBRIO DI BILANCIO

L'equilibrio finanziario riferisce al pareggio tra entrate e uscite di una Istituzione pubblica nella componente della spesa corrente, nel nostro caso il SSN. Un ente pubblico può essere in equilibrio di bilancio pur offrendo pochi servizi o servizi di pessima qualità. L'equilibrio di bilancio è quindi una condizione necessaria, ma non sufficiente per giudicare positivamente i risultati di una Istituzione pubblica: rappresenta un vincolo, ma non un obiettivo. Un avanzo di bilancio di una Istituzione pubblica rappresenta

invece sempre una cattiva notizia, perché le finalità pubbliche non possono mai essere raggiunte tutte, essendo i fini istituzionali infiniti. Si sarebbe dovuto spendere le risorse che hanno poi generato l'avanzo di bilancio per maggiori o migliori servizi o per lo meno per ridurre la pressione fiscale o tariffaria. L'avanzo di bilancio è quindi sempre indice di cattiva programmazione o debole capacità di gestione. Il disequilibrio di bilancio è sempre una cattiva notizia perché sottrae risorse da altre Istituzioni, indebolendo la possibilità di perseguire i loro fini o generando debito pubblico scaricato sulle generazioni future. Non necessariamente il disequilibrio di bilancio è però connesso con cattivi servizi o debolezza nella capacità produttiva. Il disavanzo di bilancio esprime una debole capacità programmatoria o una insufficiente responsabilizzazione istituzionale.

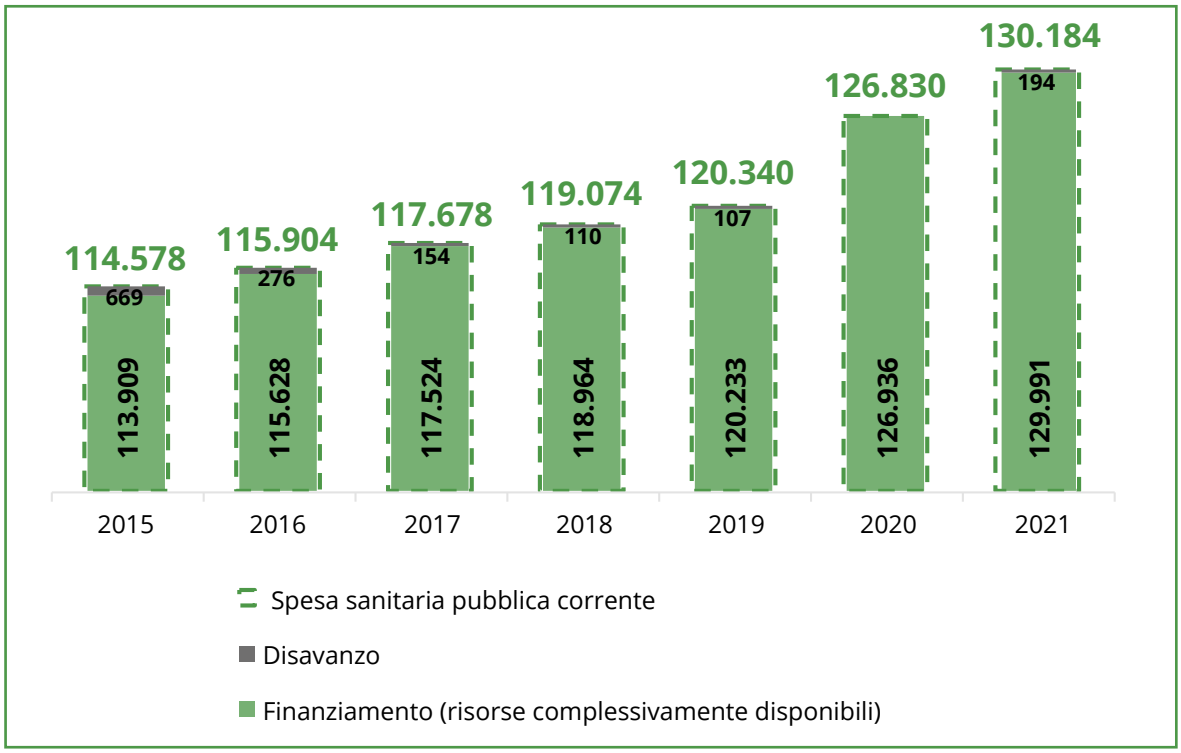

Figura 2. Spesa sanitaria pubblica e pareggio di bilancio per gli anni 2015-2021.

Il SSN da dieci anni è in un robusto e orgoglioso pareggio di bilancio, che ne garantisce la piena sostenibilità finanziaria, perché non si spende più di quanto programmato e reso disponibile dalle leggi finanziarie annuali. Come si vede nel grafico (Figura 2) il pareggio è sempre sostanziale, spesso contabilmente perfetto, altre volte con sfrisi di bilancio inferiori allo 0,5%.

In sintesi, il SSN è caratterizzato, da anni, da una piena sostenibilità finanziaria, pur in un contesto di grave sottofinanziamento nel confronto internazionale; ciò è reso sostenibile dalla piena accettazione degli italiani per differenti scelte allocative della spesa pubbliche, che privilegiano pensioni e trasferimenti monetari diretti alle famiglie, tra-

scurando i servizi reali come sanità, scuola e trasporto pubblico. La strutturale carenza di risorse del SSN rispetto ai bisogni, alla luce delle conoscenze scientifiche disponibili, rende necessario e fisiologico adottare scelte di priorità allocative dentro il SSN. Queste sono largamente implicite ed emergenti, non conosciute e consapevoli e quindi non sono possibili insoddisfazioni specifiche al proposito: pertanto sono sostenibili.

Abbiamo un SSN sostenibile ma probabilmente non soddisfacente.

PROGRAMMAZIONE DELLA SOSTENIBILITÀ

Carlo Favaretti
Presidente onorario Società Italiana Health Technology Assessment (SIHTA)

"*Le parole non sono solo una forma articolata del pensiero umano. Le parole sono l'altare del nostro linguaggio e oltre i loro significati si portano appresso tangibili conseguenze*". È con questa frase che il prof. Luca Pani ha voluto sottolineare l'importanza dell'uso appropriato delle parole.

Fatta questa premessa, è fondamentale innanzitutto chiarire cosa si intende con il termine *programmazione* per comprenderne poi il valore e l'impatto sulla *sostenibilità* del "sistema salute".

La programmazione è un metodo per definire dove si vuole andare e, in sanità, è una modalità per definire specifici obiettivi nell'ambito dei tre macrolivelli di assistenza: prevenzione, cura ospedaliera e assistenza sanitaria primaria.

Un ulteriore aspetto molto rilevante risiede nel fatto che la programmazione implica anche l'esecuzione degli obiettivi e la valutazione delle risorse necessarie per il loro raggiungimento che includono risorse economico-finanziarie e umane. In particolare, per quanto riguarda la prevenzione, essa richiede la partecipazione non solo dei professionisti sanitari, ma anche del personale che opera in ambito scolastico, lavorativo e di tutti i cittadini.

La programmazione sanitaria necessita, inoltre, di un attento e costante monitoraggio degli obiettivi attraverso un sistema di misurazione e valutazione, basato sull'impiego di specifici indicatori di esiti di salute e performance del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Conseguiti gli obiettivi prefissati, il passaggio successivo è quello di lavorare alla loro stabilizzazione.

L'introduzione del termine "sostenibilità" risale al 1987, quando Gro Harlem Brundtland, Presidente della World Commission on Environment and Development istituita nel 1983, presentò il Rapporto "Our Common Future", formulando una linea guida per lo sviluppo sostenibile. Il Rapporto evidenziava la necessità di attuare una strategia in grado di integrare le esigenze dello sviluppo e dell'ambiente. La definizione data al concetto di *sviluppo sostenibile* è stata: "*Lo sviluppo sostenibile è quello sviluppo che*

consente alla generazione presente di soddisfare i propri bisogni senza compromettere la possibilità delle generazioni future di soddisfare i propri". Pertanto, se intendiamo legare la programmazione sanitaria alla sostenibilità è necessario tenere presente che non possiamo utilizzare tutte le risorse attualmente disponibili per non compromettere il soddisfacimento delle necessità delle generazioni future.

Sebbene esista dunque un problema reale di disponibilità di risorse economiche, è importante passare dall'idea che l'organizzazione sanitaria rappresenti unicamente un costo per la Pubblica Amministrazione a quella secondo cui gli investimenti in sanità sono fondamentali per il raggiungimento e il mantenimento di buone condizioni di salute della popolazione, che può quindi contribuire alla produttività e allo sviluppo del nostro Paese. Una strategia a lungo termine è raccomandata al fine di realizzare un cambiamento culturale che consenta di reinvestire risorse in un'assistenza sanitaria di alto valore.

A tale riguardo è importante evidenziare che gli economisti in ambito sanitario si stanno muovendo dalle analisi di costo-efficacia degli interventi sanitari al concetto di assistenza sanitaria basata sul "valore". In particolare, per affrontare in maniera adeguata le sfide attuali dell'assistenza sanitaria occorre riorganizzare il "sistema salute" tenendo in considerazione quattro dimensioni del "valore": un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (*valore personale*), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (*valore tecnico*), l'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (*valore allocativo*) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla coesione sociale (*valore sociale*). L'implementazione di questo approccio assicura i pilastri fondamentali dei sistemi sanitari basati sulla solidarietà: il principio di equità può essere assicurato da un'equa allocazione delle risorse, un'equa distribuzione può essere assicurata dal contributo dell'assistenza sanitaria alla coesione sociale, l'efficienza può essere garantita da un'ottimale allocazione delle risorse, la centralità del paziente e la qualità dell'assistenza possono essere garantite da un'interazione, mirata su benefici e danni per la salute, tra medici e pazienti.

Quanto finora esposto deve tenere conto del fatto che i sistemi sanitari europei stanno affrontando sfide comuni, tra cui una chiara transizione demografica ed epidemiologica: la popolazione di età giovane è in riduzione, tanto che esistono posti per professioni che non si riescono a coprire, mentre la popolazione anziana è in costante aumento. Questa situazione determina un grosso carico per il SSN, in quanto esiste un numero sempre più elevato di persone che necessita di assistenza sanitaria.

Nel corso degli anni, in Italia è stato sviluppato un approccio programmatorio legato alle prestazioni sanitarie. Tuttavia, oggi, in considerazione dei nuovi bisogni assistenziali legati soprattutto alla gestione della cronicità, la programmazione dovrebbe evolvere da una programmazione basata sulle prestazioni a una basata sui percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali. Inoltre, è fondamentale una forte integrazione tra la prevenzione, la cura ospedaliera e l'assistenza sanitaria primaria che, come precedentemente accennato, costituiscono i tre macrolivelli essenziali di assistenza. Duran-

te la pandemia da COVID-19 questa connessione c'è stata, ma alla fine dell'emergenza sanitaria si è ritornati alla stessa situazione di carenza di una continuità assistenziale.

Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) evidenzia la rilevanza delle tecnologie innovative, delle competenze digitali, professionali e manageriali per migliorare i processi di cura e per ottenere un più efficace collegamento tra ricerca, analisi dei dati e programmazione sanitaria.

Poiché il PNRR lavora sugli investimenti e non sulla spesa corrente, esso rappresenta un'occasione straordinaria anche per cambiare le regole del gioco e gestire in maniera adeguata l'innovazione.

In particolare, lo sviluppo di piattaforme informatiche deve contribuire a garantire un'integrazione tra i livelli essenziali di assistenza favorendo la continuità assistenziale e ponendo i cittadini nelle condizioni di utilizzare in maniera adeguata i servizi offerti dal SSN. Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) avrebbe dovuto diventare lo strumento per registrare l'accesso dei cittadini ai servizi del SSN: un ecosistema di servizi basati sui dati per i professionisti sanitari per la diagnosi e cura dei propri assistiti e per una assistenza sempre più personalizzata sul paziente, strumento per le strutture e Istituzioni sanitarie per effettuare analisi avanzate di dati clinici e migliorare l'erogazione dei servizi. Purtroppo, l'attuale FSE si presenta come un deposito di documenti PDF o immagini non interattive e non fornisce ancora una rappresentazione puntuale delle condizioni di salute dell'assistito, del contesto sociosanitario e dei piani socioassistenziali. Inoltre, non è ugualmente alimentato in tutte le Regioni, limitando di molto la sua fruibilità come strumento di diagnosi, cura e prevenzione.

Da ultimo, ma non per importanza, per una programmazione efficace che garantisca la sostenibilità del SSN e sia basata sul valore è necessaria una classe dirigente di leader e manager in grado di riorganizzare e trasformare i servizi sanitari in chiave moderna attraverso adeguate capacità tecniche e comunicative. La leadership, infatti, può essere definita come la capacità di visione (*che cosa fare*), di esecuzione (*come farlo*) e di motivazione (*con chi farlo*).

SOSTENIBILITÀ, PREVENZIONE E DIAGNOSI PRECOCE

Roberta Siliquini
Università di Torino; Presidente Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

Il nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN), istituito nel 1978 con la Legge 833 fortemente sostenuta dall'On. Tina Anselmi, poggia su quattro pilastri fondamentali: universalismo, equità, globalità e territorialità. Tali principi garantiscono ai cittadini, ancora oggi (almeno teoricamente), l'accesso gratuito o con compartecipazione alla spesa a tutti i servizi sanitari considerati essenziali e oggi compresi nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), che si vanno via via aggiornando rendendoli attuali rispetto alle innovazioni tecnologiche, sia diagnostiche sia terapeutiche, e all'andamento epidemiologico delle patologie.

Tale quadro sembrerebbe delineare un sistema sanitario quasi perfetto: sappiamo purtroppo che non è così. Dal 1978 a oggi molti elementi si sono modificati: possibilità di spesa, costi delle tecnologie, speranza di vita.

Le caratteristiche del nostro SSN sono infatti state delineate in un momento storico in cui gli indicatori di sostenibilità erano molto diversi.

Basti pensare che nel 1978, secondo i dati della Banca Mondiale (https://www.worldbank.org/en/home), nel nostro Paese la speranza di vita alla nascita era di 73,67 anni, nel 2019 (anno pre-COVID-19 e quindi non inficiato dalle modifiche apportate dalla pandemia) di 83,51 anni: dieci anni di vita guadagnati in meno di mezzo secolo che portano la nostra popolazione a essere una delle più anziane del mondo. Tale caratteristica di popolazione comporta inevitabilmente un aumento della spesa sanitaria per il fisiologico decadimento fisico dovuto all'età, ma è essa stessa dovuta alla capacità del sistema di rispondere in maniera maggiormente efficace a patologie che una volta erano incurabili (e quindi conducevano alla morte in breve tempo con costi sanitari ridotti) e oggi, invece, risultano cronicizzabili o addirittura guaribili con relativo aumento di spesa anche rilevante.

A titolo puramente esemplificativo si pensi alla prevalenza di diabete nella popolazione generale adulta che è quasi raddoppiata dal 2001 a oggi (4,5% vs 7,8% per i maschi, 4,8% vs 7,2% per le femmine)[1], piuttosto che alla riduzione della mortalità per patologie neoplastiche nei soli ultimi cinque anni. I dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori[2],

inoltre, indicano un costante aumento del numero degli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore – circa il 3% l'anno. Il numero di prevalenti, che era di circa 2,24 milioni nel 2006, è aumentato sino a oltre 3,6 milioni nel 2020.

Paradossalmente, quindi, i grandi successi della medicina contribuiscono a una riduzione della sostenibilità del SSN a fronte di finanziamenti non illimitati e che sono e continueranno a essere non sufficienti a rispondere a bisogni di salute crescenti.

Purtuttavia, molte delle patologie che causano la maggior spesa sanitaria potrebbero essere evitate se si intervenisse con appropriati programmi di prevenzione: i cosiddetti determinanti prossimali di malattia (esposizione a fattori di rischio quali quelli ambientali piuttosto che consumo di tabacco e di alcol, sedentarietà, alimentazione non bilanciata) sono responsabili di una parte rilevante delle patologie croniche.

Inoltre, i dati a disposizione relativi al periodo pandemico hanno mostrato una forte associazione negativa tra i principali fattori di rischio per la salute e la severità delle patologie infettive: le persone affette da patologie cardiovascolari, patologie metaboliche e oncologiche hanno sviluppato un rischio maggiore di ammalarsi gravemente di COVID-19.

Al fine di ridurre la morbosità, la mortalità e le disabilità premature che tali patologie comportano, nonché di limitare le disuguaglianze causate da condizioni sociali ed economiche che influiscono sullo stato di salute, è necessario un approccio che comprenda strategie di popolazione (programmi di promozione della salute) e strategie sull'individuo (identificazione precoce dei soggetti a rischio e successiva presa in carico).

La completa ed efficace applicazione di tali programmi, tuttavia, deriva necessariamente dalla presenza di tre fattori: adeguate risorse (di cui si dirà in seguito), volontà politica e capacità della popolazione di comprendere i messaggi.

Stili di vita poco salubri (aggredibili dalla prevenzione primaria) piuttosto che mancati o ritardati controlli sanitari (prevenzione secondaria) infatti derivano certamente da scelte personali che però spesso sono conseguenti a mancanza di adeguate informazioni o ancora a insufficiente livello di istruzione o comprensione che rende di difficile utilizzo le diverse opzioni fornite dalla scienza.

La capacità del sistema di agire anche su questi determinanti distali di salute, aumentando la literacy della popolazione, potrebbe sovvertire l'approccio della nostra popolazione alla prevenzione, approccio che spesso induce le persone sane a non pensare alla propria salute e a non modificare i propri comportamenti fino all'evento di malattia. Ne è esemplificativo il caratteristico timore, diffuso nella popolazione, nel sottoporsi a vaccini, timore inesistente quando si tratta di consumare farmaci in presenza di sintomatologia: gli italiani cui è offerto il vaccino antinfluenzale rispondono poco anche alla chiamata attiva (nella stagione 2022-2023 sono stati vaccinati meno del 57% degli ultrasessantacinquenni) mentre abusano di antibiotici, il cui rischio di allergie ed effetti collaterali è di gran lunga più elevato.

Dal paradosso della prevenzione (è proprio quando funziona che sembra che non serva) non sono però immuni neanche i decisori politici: in presenza di risorse econo-

miche limitate è necessario ottemperare a delle scelte ponendosi una scala di priorità. Spesso, soprattutto a livello locale, negli indicatori utilizzati per prioritizzare gli investimenti economici in sanità, ciò che è immediatamente tangibile (per esempio la ristrutturazione di un ospedale) sopravanza campagne di prevenzione i cui effetti non sono e non saranno visibili ai cittadini (votanti) ma rappresenteranno, a medio e lungo termine, non solo la loro salute ma anche un ritorno economico importante utilizzabile per la cura di patologie non evitabili.

La percentuale di spesa del fondo sanitario nazionale riservata alla prevenzione è del 5%: troppo poco, soprattutto se pensiamo che mediamente viene speso meno del 4,5%.

Fumo di sigaretta, consumo di bevande alcoliche, ipertensione e sovrappeso sono da considerarsi dei "big killer" su cui si può intervenire con corrette e standardizzate campagne di prevenzione su tutto il territorio nazionale, che agiscano a ogni livello a partire dalla scuola ai luoghi di lavoro, e con efficaci campagne di screening: il Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 mette in evidenza infatti, tra i suoi obiettivi, al primo posto proprio la "*riduzione del carico prevenibile ed evitabile di morbosità, mortalità e disabilità delle malattie non trasmissibili*". Malgrado la definizione di obiettivi considerati prioritari e gli sforzi congiunti degli operatori sanitari di un settore, quello della prevenzione, che è sottofinanziato e spesso sottovalutato, i dati più recenti (Osservasalute, 2022) non ci offrono un quadro confortante: l'abitudine al fumo continua a essere propria mediamente di un 20% di italiani con valori particolarmente elevati nelle giovani età; i consumatori di alcol a rischio (secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) sono il 20% tra i maschi e il 9% tra le femmine; la prevalenza di soggetti in sovrappeso e obesi è del 46%.

Il 70% dei decessi evitabili registrati negli ultimi due anni disponibili è dovuto ai tumori maligni del colon e del retto (19,13%), alle malattie cerebrovascolari (17,96%), ai tumori maligni della mammella (16,88%) e alle malattie ischemiche del cuore (16,03%). Questi decessi si sarebbero potuti evitare se le condizioni che li hanno causati fossero state intercettate per tempo con le campagne di screening.

Nel nostro Paese sono offerte campagne di screening organizzato per tre patologie: carcinoma della mammella, carcinoma della cervice uterina, carcinoma del colon. Purtroppo, l'attività di screening ha subito in maniera rilevante, più di altre, i ritardi determinati dalle chiusure pandemiche; purtuttavia gli ultimi dati disponibili, relativi al 2021, non si discostano in maniera sostanziale da quelli antecedenti al SARS-CoV-2[3]. L'estensione effettiva (la percentuale di numero di soggetti target che ricevono la lettera di invito) è dell'86% per lo screening mammografico, dell'88% per quello cervicale e del 79% per quello colo-rettale. Permangono e anzi sembrano aumentare nel tempo importanti diseguaglianze tra macroaree geografiche: purtroppo per Sud e isole si rilevano valori che sono quasi la metà di quelli più che caratteristici delle Regioni del Nord. L'adesione reale all'invito è tuttavia mediamente inferiore al 60% per la mammografia e inferiore al 40% sia per lo screening cervicale sia per quello colo-rettale. Pur essendo verosimile, anche considerando le rilevazioni dello studio PASSI, che una quota rilevan-

te di popolazione si sia sottoposta a screening privatamente e per iniziativa spontanea, rimane comunque una percentuale importante di soggetti che non fruiscono di una prevenzione secondaria che è fondamentale per una cura precoce ed efficace di tumori che colpiscono sempre più spesso anche in giovane età.

Le ragioni sono, come sempre, numerose e complesse: oltre a carenze organizzative del nostro SSN, più evidenti in alcune Regioni rispetto ad altre, non è da sottovalutare il ruolo che può giocare una scarsa o inesistente informazione/formazione dei cittadini.

Prevenzione primaria e prevenzione secondaria, quindi, non sono temi da trattare separatamente ma la prima, con le sue attività di educazione alla salute, influisce direttamente anche sulla seconda, contribuendo in modo drammatico alla sostenibilità anche nel breve termine del nostro SSN.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Rapporto Osservasalute 2022. Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. https://osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2022
2. I numero del cancro in Italia, 2020. https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/new_NDC2020-operatori-web.pdf
3. Rapporto sul 2021. Osservatorio Nazionale Screening. https://www.osservatorionazionalescreening.it/

GOVERNANCE FARMACEUTICA E SOSTENIBILITÀ

Carlo Riccini
Vice Direttore Generale Farmindustria

PREMESSA

I dibattiti sulla governance farmaceutica sono spesso focalizzati sulla sostenibilità del costo per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Questo è sempre stato limitante ma nella attuale fase storica di grande discontinuità è anche privo degli elementi fondamentali per maturare una visione complessiva su un settore che ha natura strategica.

Gli *shock* degli ultimi anni hanno infatti mostrato l'importanza della farmaceutica per la salute, per l'economia e per la sicurezza nazionale. Un'esperienza amplificata dalla grande innovazione, capace di cambiare i paradigmi di cura, dai trend demografici globali e dallo sconvolgimento degli equilibri geopolitici da cui deriva una competizione per gli investimenti molto agguerrita a livello internazionale.

La farmaceutica è fortemente regolata in tutte le sue fasi, con forti interconnessioni tra livelli di Governo (mondo, Europa, Italia). Per questo le politiche sanitarie incidono sulle politiche industriali (e viceversa) e quindi la governance farmaceutica si integra con le politiche economiche e quelle di sicurezza nazionale.

In questo senso la gestione della spesa farmaceutica in linea con gli obiettivi di finanza pubblica è certamente una delle facce del "prisma" della sostenibilità, ma non la sola.

Vanno considerate infatti anche:

- sostenibilità della presenza industriale, delle produzioni e degli approvvigionamenti – necessaria per continuità delle cure e sicurezza – che richiede una gestione della spesa attrattiva per gli investimenti e che limiti i costi sulle imprese, già fortemente in difficoltà per gli aumenti di quelli di tutti i fattori della produzione;
- sostenibilità del flusso di innovazione, che richiede tutela della proprietà intellettuale e azioni per incentivare i processi di ricerca, a beneficio dei pazienti di oggi e di quelli futuri.

Inoltre, la stessa sostenibilità della spesa per il SSN deve essere misurata non solo sui costi dei singoli input del processo di cura, ma sulla spesa totale del percorso diagno-

stico, terapeutico e assistenziale, valorizzando anche i costi evitati da farmaci e vaccini nelle altre prestazioni e i risultati di salute per le persone, con il conseguente contributo che ne deriva per lo sviluppo della società.

Una governance farmaceutica moderna ed efficace assume quindi molteplici obiettivi.

Da un lato deve soddisfare efficacemente la domanda di salute, assicurando accesso alle cure e continuità delle forniture di:

- prodotti innovativi, che rispondono a bisogni di cura non ancora soddisfatti, portano sviluppo sulla frontiera della ricerca e crescono a ritmi molto veloci;
- prodotti consolidati, che garantiscono salute per un numero molto elevato di pazienti, sicurezza, autonomia strategica;
- combinazioni tra prodotti e/o tecnologie differenti (per esempio tra farmaci, farmaci-device, farmaci e tecnologia digitale) che favoriscono flessibilità ed efficacia dell'organizzazione delle cure, in particolare per rispondere alle necessità che derivano dai trend demografici.

Dall'altro deve costituire le condizioni per la crescita economica e la capacità di generare risorse e innovazione, senza le quali la partita per la sostenibilità è persa in partenza.

In un mondo che cambia molto velocemente e i fenomeni sono sempre più connessi, per perseguire questo obiettivo è richiesto un metodo nuovo di confronto strutturato tra ricerca, industria, regolatori, professionisti sanitari, pazienti e tutti gli *stakeholders* per mettere a sistema le informazioni disponibili e formulare così valutazioni di impatto delle decisioni sulle cure e sulla struttura industriale. In tal modo sarà possibile abbandonare una logica "difensiva" verso l'innovazione, dominata dal pensiero del mero costo, e focalizzarsi sul valore delle tecnologie e sulle soluzioni che possono fornire, assicurando più salute e più crescita economica.

L'INDUSTRIA FARMACEUTICA È IN UNA FASE DI GRANDE INNOVAZIONE

L'industria farmaceutica vive una fase entusiasmante di "ricerca":

- tra il 2023 e il 2028 le aziende farmaceutiche investiranno in R&S (Ricerca e Sviluppo) 1.600 miliardi di dollari e altrettanti per impianti produttivi ad alta tecnologia, rafforzando il loro primato per R&S, nella quale investono il 16% del fatturato rispetto a 5% della media di tutti i settori;
- la *pipeline* di ricerca globale è ai massimi storici con 20.000 prodotti in sviluppo (circa 50% di sintesi chimica e 50% biotech) e nell'ultimo triennio sono stati lanciati 79 nuovi farmaci all'anno rispetto a 50 in media nei cinque anni precedenti;
- gli studi clinici di vaccini mRNA sono cresciuti da 7 nel 2017 a 65 nel 2022;
- le *next generation therapeutics* (che includono terapie geniche, cellulari somatiche, di ingegneria tissutale) aumentano del 20% all'anno.

Un'accelerazione esponenziale che cresce con la *open innovation* delle imprese, al centro di un ecosistema composto da una pluralità di attori (centri pubblici e privati, SSN e centri clinici, start-up, venture capital, no profit).

Ed è potenziata dalle sinergie tra pratica clinica, scienza, tecnologia – per esempio con l'uso di *big data* e intelligenza artificiale – per utilizzare al meglio le conoscenze sulle caratteristiche genetiche degli individui, elaborare una grande mole di dati per prevenire le malattie, migliorare le diagnosi, trovare più rapidamente terapie efficaci.

Sono trasformazioni rapidissime che si inseriscono in un contesto di grandi progressi per la salute.

Ecco alcuni esempi. In Italia la mortalità è diminuita del 28% in venti anni e del 40% per le patologie croniche; in dieci anni le persone che sopravvivono dopo una diagnosi di tumore sono 1 milione in più; 260.000 persone sono guarite grazie ai farmaci innovativi contro l'epatite C; i farmaci contro le malattie rare sono passati da 7 nel 2007 a 135 oggi; le vaccinazioni consentono di eradicare e controllare malattie, salvando milioni di vite nel mondo; antibiotici innovativi consentono di contrastare le infezioni resistenti; tante patologie – acute e croniche – hanno più trattamenti, anche grazie al ruolo crescente delle terapie avanzate.

L'INNOVAZIONE DEI PRODOTTI E DEI PROCESSI RICHIEDE MODELLI REGOLATORI INNOVATIVI

La ricerca ha già rivoluzionato molte terapie e quelle personalizzate rappresentano ormai più del 40% dei farmaci in sviluppo (il 73% in oncologia), con la possibilità di dare risposte più efficaci ai bisogni di salute dei singoli individui, ridurre gli effetti collaterali e i costi connessi.

Il nuovo paradigma è la salute di precisione, un processo continuo e interconnesso, nel quale i farmaci non sono più "solo" un prodotto, ma parte di un percorso assistenziale, combinati con prevenzione, combinazioni tra farmaci, device e tecnologie digitali, *companion diagnostics*, *medical technologies*, assistenza.

I cambiamenti che derivano da scienza e tecnologia devono essere accompagnati da un'evoluzione parallela dei modelli gestionali, e quindi della governance complessiva del sistema, che dovrà orientarsi a misurare il valore totale del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale, non solo il costo dei singoli fattori, e quindi:

- considerare anche i costi evitati da terapie appropriate nelle altre voci di spesa di welfare (per esempio, risparmi dalle vaccinazioni, minori complicanze o degenerazione delle malattie, riduzione delle ospedalizzazioni, test genetici per verificare preliminarmente l'efficacia dei trattamenti);
- misurare e integrare con adeguati schemi finanziari i costi sostenuti in un anno e i risultati di salute lungo tutto l'arco della vita, con le prestazioni sanitarie viste come investimento;

- innovare le regole anche nella finanza pubblica, perché quelle attuali non si adattano più a una realtà sanitaria, industriale e sociale che è cambiata e richiede nuovi metodi di classificazione della spesa e tra corrente e conto capitale.

È un'evoluzione che può davvero portare alla sostenibilità e consentire di investire le risorse dove servono in base all'innovazione tecnologica e sociale, perché se la salute diventa di precisione, deve diventare di precisione anche l'organizzazione dei sistemi sanitari.

Precisione nell'identificare le caratteristiche della popolazione, precisione nella dispensazione delle terapie, precisione nel definire i protocolli di monitoraggio delle terapie sui pazienti, precisione nel remunerare farmaci e vaccini, con un approccio di *Health Technology Assessment* (HTA) che considera il valore e i risultati delle cure, per pazienti, organizzazione del SSN e caregiver.

Misurare i risultati significa infatti raccogliere, sistematizzare e analizzare i molti dati generati all'interno del sistema sanitario, una specializzazione dell'Europa, e in particolare italiana, che dipende dalla presenza virtuosa dei sistemi pubblici e che, adeguatamente utilizzata, è in grado di generare grande valore clinico attraverso l'uso della *Real-World Evidence* (RWE), con effetti positivi anche sull'attrattività per gli investimenti.

Per questo occorre facilitare e ampliare il consenso all'uso secondario dei dati, nel pieno rispetto della privacy, che va sempre preservata ma senza perdere le opportunità che i dati portano per i progressi delle cure o frenare il contributo delle nuove tecnologie alla salute della popolazione.

La Commissione europea ha presentato nel 2022 una proposta di Regolamento per la realizzazione di uno Spazio europeo dei dati sanitari (*European Health Data Space*, EHDS) che è attualmente in corso di esame sia al Parlamento europeo sia al Consiglio dei Ministri dell'Unione europea (UE, entro fine 2023 si attendono le modifiche e una decisione finale sia dell'organo legislativo sia esecutivo europeo).

Uno degli obiettivi fondamentali della proposta è proprio quello di "aprire" i grandi database di dati sanitari presenti nei singoli Paesi europei per garantire più rapidi avanzamenti della ricerca e un miglioramento delle terapie per la popolazione. Perché i dati possono salvare le vite e non sarebbe etico non poterli utilizzare per assenza di regole adatte. Si tratta, naturalmente, di un obiettivo ambizioso che sarà regolamentato da apposite agenzie nazionali dei dati sanitari in grado di rilasciare autorizzazioni coordinate a livello europeo in base al Regolamento generale sulla protezione dei dati (*General Data Protection Regulation*, GDPR) e da un sistema tecnologico comune in grado di superare le attuali differenze nazionali esistenti in tema di *secondary use* (tipo di dati e qualità dati, finalità consentite ecc).

Le Scienze della Vita sono un grande utilizzatore di *big data* e lo saranno sempre di più, applicando un'enorme potenza di calcolo a database ampi e in continuo aggiornamento, con migliaia di testi scientifici, casi clinici, dati sui brevetti.

Grazie a tali sistemi la ricerca potrà essere più efficiente nel valutare i prodotti già nella fase preclinica, individuare i candidati e in definitiva diminuire gli insuccessi nella ricerca, riducendo tempi e costi anche per i servizi sanitari, un contributo fondamentale per la sostenibilità.

NUOVI EQUILIBRI GEOECONOMICI COME ULTERIORE FATTORE DI FORTE INNOVAZIONE

L'equilibrio economico per molti anni si è basato su costi contenuti delle materie prime, apertura senza limiti del commercio mondiale, approvvigionamenti illimitati, stabilità geopolitica.

Un bilanciamento che si è rotto contemporaneamente su tutti questi assi, con forti riflessi per l'industria farmaceutica, perché:

- cresce in un network globale di interdipendenze;
- è ritenuta strategica da molti Paesi, con forti politiche pubbliche di attrazione di investimenti;
- subisce aumenti dei costi – in Italia nel 2023 ancora del 30% superiori a quelli di inizio 2021 – che non trasferisce sui prezzi, una situazione che mette in difficoltà le aziende, come riportato anche nell'ultima Relazione Annuale di Banca d'Italia.

Contemporaneamente i trend demografici richiedono di rispondere alle necessità di una popolazione globale che cresce (+1,8 miliardi di persone entro il 2050), con una domanda farmaceutica mondiale che aumenterà tra il 2023 e il 2028 di 1,5 volte rispetto al Prodotto Interno Lordo (PIL), con una velocità ancora maggiore nei Paesi emergenti.

In questo scenario l'Europa sta segnando pericolosamente il passo:

- solo il 22% dei nuovi farmaci proviene dalla UE, quasi la metà dagli USA;
- la quota UE sugli investimenti mondiali in R&S è scesa dal 41% al 31% negli ultimi vent'anni;
- la Cina ha recuperato con velocità impressionante il gap nella R&S (+16% medio annuo nell'ultimo decennio vs +8% negli USA e +4% nella UE);
- il 74% dei principi attivi di uso più consolidato in Europa dipende, direttamente o indirettamente, da produzioni primarie in Cina o in India.

Dati che da un lato mostrano normali dinamiche di specializzazione internazionale ma dall'altro – in una fase progressiva di ricomposizione di blocchi politici o geografici – possono rappresentare un elemento di fragilità non solo per l'industria ma per la stessa sicurezza nazionale.

Elemento di fragilità al quale reagire ripensando l'impostazione della revisione della legislazione farmaceutica UE, perché la proposta della Commissione che è in discussione indebolisce la proprietà intellettuale e le tutele regolatorie, peggiora la competitività e rischia di ritardare, anziché velocizzare la disponibilità delle cure.

IL RUOLO DELL'ITALIA PER UNA NUOVA "GOVERNANCE" RIVOLTA AL FUTURO

Siamo in una fase di grande innovazione che abbraccia molteplici dimensioni: scientifica, clinica, tecnologica, demografica, geopolitica, industriale e delle competenze.

La governance farmaceutica deve rispondere con soluzioni rivolte al futuro. E deve farlo in fretta, perché il tempo ci supera: non viviamo una "semplice" fase di accelerazione in una traiettoria lineare, ma un vero e proprio salto quantico.

L'Italia deve presidiare i dossier UE per valorizzare l'interesse nazionale e ha le possibilità di svolgere un ruolo chiave in Europa, per molti motivi dei quali i seguenti rappresentano alcuni esempi.

- È uno dei principali poli farmaceutici al mondo, che esprime qualità totale nell'industria, nel SSN, nella ricerca, nei professionisti sanitari, nella filiera, nel mondo accademico, nelle associazioni dei pazienti. L'industria ha una composizione unica in Europa (40% di imprese a capitale nazionale, 60% a capitale estero) e molteplici specializzazioni, con una pluralità di aziende e modelli di sviluppo che è una grande opportunità per interpretare i trend del mercato globale.
- Ha un sistema pubblico strutturato che – senza trascurare la necessità di aumentarne il finanziamento, migliorarne la qualità e ridurre le differenze sul territorio – è riconosciuto come un patrimonio dell'Italia, che esprime eccellenze internazionali ed è elemento di sicurezza largamente apprezzato dai cittadini.
- Esprime una cultura regolatoria – istituzionale, aziendale ed accademica – di prim'ordine per i modelli HTA e di RWE ed è stata la prima nazione in Europa a sviluppare i Registri di monitoraggio AIFA, come strumento di appropriatezza e remunerazione degli *outcomes* sanitari. Un sistema che, in base ai dati dell'ultimo Rapporto OsMed, costituisce una rete collaborativa che consente l'interscambio di informazioni tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Regioni, strutture sanitarie, medici, farmacisti, aziende farmaceutiche. Tale rete comprende circa 1.536 strutture sanitarie attive, 1.092 direttori sanitari, 38.414 medici, 2.314 farmacisti e 60 aziende. Nel 2022 sono stati rilevati 4,4 milioni di trattamenti relativi a 3,5 milioni di pazienti. Un database dettagliato, diffuso e accurato che è punto di riferimento nazionale e internazionale ed è uno strumento strategico per l'evoluzione del sistema in direzione della *Value-Based Healthcare*.
- È in una fase politica auspicabilmente più stabile rispetto ad altri Paesi, ospiterà il G7 nel 2024 e il Governo ha dimostrato grande attenzione allo scenario farmaceutico internazionale, assumendo una posizione formale nettamente contraria alla proposta di revisione della legislazione farmaceutica della Commissione UE, seguita poi da rilievi anche degli altri Paesi.

Per tradurre queste potenzialità in concrete opportunità di crescita è necessario mettere in pratica azioni concrete per rispondere all'innovazione dell'offerta (piattaforme, tecnologie, soluzioni terapeutiche) con innovazione della domanda pubblica, regole

nuove e una strategia nazionale per la crescita, senza differenze regionali e vincoli burocratici.

Nel seguito alcune azioni per migliorare cure, investimenti, occupazione.

- Rispetto della proprietà intellettuale, condizione necessaria per gli investimenti senza i quali non ci possono essere cure per le persone né oggi né domani.
- Gestione della spesa compatibile con la presenza industriale e l'attrattività per gli investimenti per mettere in sicurezza e fare crescere il valore strategico della filiera farmaceutica in Italia.
- Finanziamento adeguato alle esigenze della popolazione e superamento della logica dei tetti di spesa, per i quali è necessaria un'azione urgente nei confronti del payback:
  - per ridurne l'importo nel breve, per esempio aumentando il finanziamento, utilizzando a pieno le risorse a disposizione nei due tetti di spesa farmaceutica e includendo i farmaci a innovatività condizionata nel fondo innovazione;
  - per eliminarlo in prospettiva misurando i costi di patologia, con l'attivazione di progetti pilota di gestione della spesa con interconnessione trasversale dei dati per patologia, per misurare i costi evitati nelle altre voci di welfare e reinvestire le risorse risparmiate nella farmaceutica.
- Valutazione delle terapie non come costo ma come valore, clinico ed economico, considerando i benefici generati dall'industria insieme alla filiera per il paziente, per il caregiver e per l'Italia.
- Completamento della riforma di AIFA, con processi di accesso e determinazione di prezzo e rimborso determinati da iter autorizzativi più tempestivi e moderni, per avere prima più salute e più crescita. Quindi con valutazioni basate su solidi criteri scientifici e logiche *Value-Based Healthcare*, un approccio più moderno di dialogo con l'industria e metodi condiviso di HTA e *Horizon Scanning*;
- Superamento delle differenze sul territorio, riportando nella competenza esclusiva di AIFA le decisioni per l'accesso ai nuovi farmaci e l'individuazione dei canali di distribuzione.
- Investimenti in prevenzione, con finanziamenti adeguati e nuovi modelli operativi, più orientati al territorio grazie anche alla rete capillare delle farmacie.
- Prossimità delle cure e rafforzamento dell'assistenza territoriale, valorizzando il ruolo dei professionisti della salute e assicurando la pluralità delle opzioni terapeutiche, senza approcci burocratici e utilizzando le opportunità offerte dalle tecnologie digitali.
- Processi decisionali e burocratici più efficaci, rapidi, flessibili e adatti all'innovazione.
- Strumenti efficaci di incentivi agli investimenti in "produzione" e in "ricerca", da sviluppare insieme a un *framework* regolatorio più competitivo (per esempio, per studi clinici con tempi più brevi di approvazione e arruolamento, *decentralized clinical trial*, diffusione di data manager).
- Costruzione di un ecosistema digitale, che consenta l'uso secondario dei dati sanitari a fini di ricerca e di cura, e di un quadro regolatorio per lo sviluppo delle terapie digitali.

LA VALUTAZIONE ECONOMICA E CONTABILE DELLE TERAPIE GENICHE

Mauro Marè
Università della Tuscia e Osservatorio sul Welfare, Luiss Business School

LA SANITÀ COME INVESTIMENTO

La pandemia ha posto al centro dei temi di finanza pubblica nelle economie dei principali Paesi avanzati non solo il sostegno ai redditi dei settori e delle persone colpite, ma anche la rilevanza delle strutture sanitarie. È ormai evidente che la sanità è un settore chiave per la sostenibilità economica, finanziaria e sociale di qualsiasi Paese. Ci troviamo ora di fronte alla straordinaria opportunità di rendere le numerose innovazioni sanitarie, le terapie digitali e quelle basate sull'editing del genoma umano il più possibile accessibili ed eque.

Ciò richiede anche una corretta contabilità di bilancio e una valorizzazione dei flussi finanziari associati alla produzione e alla distribuzione di questi prodotti nel bilancio dello Stato. Sostenere ora che i vaccini o le terapie avanzate siano solo una spesa corrente (cioè il consumo di un bene simile a un farmaco da banco, senza effetti a medio e lungo termine) e non anche una chiara forma di investimento sembra non più giustificabile.

LA NECESSITÀ DI RIPENSARE I CRITERI DI CONTABILIZZAZIONE DELLO STOCK DI CAPITALE

Al di là degli ammortamenti, sono gli investimenti netti a essere determinanti per la crescita del reddito nazionale e la sostenibilità del debito. L'Italia e alcuni altri Paesi meridionali dell'area dell'euro sono stati caratterizzati negli ultimi decenni da un profilo di investimenti pubblici netti piuttosto negativo, a cui si è aggiunta una riduzione degli investimenti privati.

I recenti sviluppi tecnologici hanno reso evidente la necessità di ripensare il concetto di capitale, sia dal punto di vista economico sia da quello statistico e della contabilità nazionale. Infatti, nell'approccio contabile tradizionale, la nozione di capitale si riferisce solitamente a quello esclusivamente economico, con una dimensione prevalentemente fisica, mentre è chiaro che il capitale umano, sociale e naturale (legato all'ambiente e alle condizioni di salute) sta gradualmente diventando più importante per il futuro dei

Paesi. Le regole fiscali europee sono essenziali per mantenere la stabilità del debito e delle finanze pubbliche dei Paesi. Tuttavia, potrebbero portare a concentrarsi solo sulle passività e non anche sulla dotazione di capitale fisico, scientifico e tecnologico, che sono cruciali per il futuro delle giovani generazioni e quindi per le prospettive di progresso economico di un Paese. La crisi legata alla pandemia COVID-19 ha reso evidente che la tutela dell'ambiente, le condizioni climatiche, la qualità e l'efficienza del sistema sanitario sono *assets* fondamentali per la sostenibilità economica e sociale di un Paese.

L'opportunità che ci si presenta con le risorse del *Recovery Plan* della Commissione europea e della *Next Generation EU* è quindi decisiva e unica per ricostruire un adeguato stock di capitale, in particolare nei settori dell'ambiente, della salute e della sostenibilità economica e sociale. Per restare al caso della sanità, quanta parte delle spese oggi considerate correnti per medici e attrezzature sanitarie, o per trattamenti basati sulla modificazione del genoma umano, come le terapie geniche, sono in realtà una forma di investimento, dato che senza di esse anche la parte "fisica" degli investimenti sanitari (per esempio, un ospedale o un centro di cura) non sarebbe di fatto utilizzabile?

È giunto il momento di aggiornare e rivedere le attuali convenzioni contabili, considerando che una parte delle spese correnti è necessaria per aumentare lo stock di capitale e il patrimonio economico di un Paese, quindi la sua sostenibilità economica, e per questo motivo possono essere considerate, almeno in parte, spese di investimento. I criteri contabili, come è sempre stato chiaro, sono il risultato di un compromesso; sono una convenzione contabile, che può e deve essere aggiornata in base alle mutate condizioni tecnologiche, al grado di sviluppo economico e sociale, al sentire comune delle nazioni e dei popoli.

LE SPESE PER INVESTIMENTI: UNA DEFINIZIONE IN EVOLUZIONE

Nella definizione più diffusa nella letteratura economica, l'investimento è la spesa destinata ad aumentare la dotazione iniziale di capitale fisico, tecnologico, sociale e umano. Nel settore privato, il valore del capitale umano e relazionale è stato a lungo considerato insieme al valore dello stock di capitale fisico e tecnologico nella valutazione del valore delle imprese. Tuttavia, nella definizione di investimento pubblico utilizzata per definire la frazione di spesa pubblica in conto capitale che può essere assunta come investimento, si fa ancora riferimento all'incremento del capitale fisico e tecnologico a disposizione del settore pubblico, la cui utilità non si esaurisce nel corso di un singolo anno fiscale.

Le innovazioni introdotte nel SEC 2010 (Sistema europeo dei conti nazionali e regionali) evidenziano importanti aperture metodologiche e operative; per esempio, ammettere che le spese per la Ricerca e Sviluppo (R&S), nonostante la loro parziale intangibilità, rappresentino un aumento dello stock di capitale fisico e tecnologico di un Paese e a tutti gli effetti una forma di investimento. Per portare avanti il lavoro di revisione delle regole contabili, Eurostat ha attivato una serie di gruppi di lavoro sulla valutazione dei beni immateriali e sulla spesa sociale.

La distinzione tra spesa corrente e in conto capitale non è facile né agevole ed è una questione su cui gli economisti dibattono da decenni. In termini generali, si può dire che la distinzione rimane complessa perché si basa essenzialmente sull'accertamento della "diversa durata dell'effetto prodotto dai beni e servizi" ottenuti dalle varie spese. Si tratterebbe di spese correnti se si riferissero all'acquisto di beni e servizi la cui utilità economica si esaurisce nell'esercizio contabile in cui la spesa è avvenuta; si tratterebbe di spese in conto capitale quando, invece, gli effetti generati hanno una durata superiore all'anno e si manifestano nell'arco di più anni.

LE CARATTERISTICHE DELLE TERAPIE GENICHE

Le terapie geniche sono terapie altamente innovative e possono essere "curative" o "trasformative". Molto brevemente, vanno evidenziati i seguenti aspetti:

a. queste terapie sono one-shot, specifiche per il paziente, vengono cioè somministrate in un unico trattamento, a differenza dei farmaci e dei protocolli tradizionali utilizzati per altre malattie, che prevedono trattamenti regolari;

b. hanno costi di investimento notevoli, ma anche significativi benefici clinici, terapeutici, sociali ed economici per i sistemi sanitari e la salute dei pazienti;

c. offrono nuove prospettive di guarigione a pazienti che, fino a oggi, erano prive di una soluzione terapeutica;

d. a differenza delle terapie che agiscono per mitigare i sintomi di una patologia, le terapie avanzate agiscono per affrontare direttamente le cause della malattia;

e. consistono in medicinali biologici, composti da geni che producono un effetto terapeutico, profilattico o diagnostico, e consistono nell'inserimento nell'organismo di DNA cosiddetto "ricombinante";

f. sono somministrati solo in centri specializzati e nascono da piattaforme estremamente innovative e complesse.

LE CARATTERISTICHE ECONOMICHE DELLE TERAPIE GENICHE

È utile sottolineare che le terapie geniche hanno caratteristiche molto particolari: presentano un'elevata asimmetria temporale tra l'emergere dei costi – che sono quasi tutti anticipati – e l'emergere dei benefici. Questo è forse l'aspetto più importante che suggerisce una valutazione economica e contabile diversa e innovativa di queste terapie.

In particolare, esse producono una serie di benefici diretti e indiretti nel tempo. Dal punto di vista del paziente: aumento dell'aspettativa di vita; migliore qualità della vita umana grazie a un migliore stato di salute; riduzione dei costi per farmaci e trattamenti; possibilità, dopo la remissione della malattia, di continuare a istruirsi e a partecipare alla vita collettiva; effetti positivi sulle prospettive di lavoro dei pazienti; minore onere per le famiglie che assistono i pazienti.

I benefici per la società nel suo complesso sono: l'aumento della produttività grazie all'allungamento dell'aspettativa di vita e al miglioramento dello stato di salute dei pazienti; il risparmio per il sistema di assistenza nel trattamento e nel consumo di farmaci/farmaci nei vari tipi di servizi sanitari; la riduzione del ricorso agli ospedali; la riduzione dei costi legati all'attività lavorativa nel sistema di assistenza. Questi benefici devono essere attentamente valutati e richiedono l'uso di tecniche finanziarie ed economiche appropriate.

In questo contesto, la consueta valutazione economico-contabile, basata sulla stima del costo dei farmaci e delle terapie tradizionali e sul principio di competenza economica tipico dei bilanci, mal si adatta a una adeguata valutazione delle terapie e delle loro caratteristiche tecnologiche e industriali. Esse richiedono una nuova contabilità economica e un nuovo approccio di finanza pubblica. Le terapie geniche, avendo chiari elementi di spesa con benefici differiti nel tempo, possono essere assimilate alla spesa per investimenti. La distribuzione prolungata nel tempo dei benefici suggerisce di individuare una distribuzione economica e contabile dei costi più in linea con la realizzazione dei benefici.

PROCUREMENT SOSTENIBILE IN SANITÀ: RIFLESSIONI ED EVIDENZE

Giuditta Callea, Niccolò Cusumano, Veronica Vecchi
SDA Bocconi School of Management, Osservatorio MaSan

Il procurement rappresenta una funzione strategica per conseguire obiettivi di salute e di sostenibilità economica, sociale e ambientale, sia a livello aziendale sia lungo l'intera catena del valore. Quando le aziende pubbliche operano con criteri di procurement sostenibile riescono a stimolare il mercato verso scelte più sostenibili, al pari quasi di una policy. Questo in considerazione della rilevanza economica, in termini di PIL (Prodotto Interno Lordo), del procurement pubblico così come messo in evidenza, per esempio, dal Piano d'azione europeo per l'economia circolare del 2020.

In questo momento storico, la sostenibilità d'impresa si sta riorientando da logiche tradizionali di *Corporate Social Responsibility* (CSR) verso logiche strategiche per la spinta esercitata sia dalle politiche pubbliche sia dal mercato dei capitali, dove una porzione sempre più consistente di investimenti viene fatta con logiche ESG (*Environmental, Social, Governance*) e a impatto.

Logiche tradizionali di CSR possono essere definite facendo riferimento ai famosi quattro pilastri di Carroll (1979): responsabilità di fare profitto, di rispettare le norme, di comportarsi in modo etico e di contribuire alle cause sociali con iniziative filantropiche (*give back*).

Già la direttiva comunitaria sul reporting non finanziario del 2013 aveva introdotto il concetto della doppia materialità, cioè la necessità di rendicontare non solo impatti che ambiente e società hanno sulle imprese in termini di rischi e opportunità (la cosiddetta materialità finanziaria), ma anche come le imprese impattano sulla società in senso lato (*stakeholder materiality*). Utilizzando un *framework* elaborato da M. Porter (2006), la *stakeholder materiality* può assumere un carattere "responsive" oppure "strategica". È responsive quando le imprese si limitano a rispettare norme e standard, benché sempre più sfidanti. È, invece, strategica quando le imprese ridefiniscono la loro catena del valore o innovano prodotti e servizi per contribuire con soluzioni alle sfide della società. Al momento gli sforzi sembrano più ricadere in una logica di *responsiveness* che di strategicità.

In questo contesto anche il procurement pubblico deve evolvere. D'altra parte, data la crescente complessità dei problemi della società, sarebbe prioritario che il funzionamento delle aziende pubbliche rispondesse sempre di più a logiche di *collaborative governance*, che vedono nell'intersezione tra pubblico e privato e in logiche, appunto, collaborative, la capacità di generare valore pubblico (o per la società). In questo contesto il procurement sostenibile rappresenta un approccio per attuare la governance collaborativa.

Il procurement pubblico può interiorizzare le dimensioni di sostenibilità in quattro momenti del ciclo dell'approvvigionamento:

1. in fase di qualificazione del fornitore (CHI partecipa) attraverso la definizione di requisiti di partecipazione alle procedure di selezione;
2. in fase di definizione delle specifiche tecnico-funzionali (COSA si acquista) dei beni/servizi oggetto di fornitura, facendo ricorso a etichettature come l'Ecolabel o equivalenti;
3. durante la fase di valutazione delle offerte (COME si valuta), definendo per esempio dei criteri premianti o valutando sulla base del costo del ciclo di vita;
4. in sede di esecuzione, definendo dei requisiti d'esecuzione e clausole contrattuali, nonché degli strumenti per il monitoraggio dei risultati conseguiti anche volti all'applicazione di premi/penali.

Tale approccio rappresenta una declinazione di quello che l'Osservatorio sul Management degli Acquisti e dei Contratti in Sanità (MASAN), di CERGAS SDA Bocconi, ha definito come *value-based procurement process*, cioè un modello di approvvigionamento strategico orientato alla generazione di valore.

Cercando di fare un passo oltre, interpolando i *framework* teorici sulla sostenibilità con il ciclo del procurement, è possibile definire tre modelli di procurement sostenibile pubblico: CSR-*oriented*, *sustainable value chain-oriented*, *solution-driven*.

Il procurement orientato alla CSR si concentra sulla dimensione d'impresa e non del prodotto. Il procurement in questo caso è volto principalmente a riconoscere, premiandoli, gli sforzi compiuti dalle imprese per adottare processi e policy aziendali sostenibili. Il procurement orientato alla CSR enfatizza, quindi, i requisiti premiali per il possesso di certificazioni (come quelle ambientali ISO 14001, EMAS), o per l'attuazione di politiche di parità di genere. Limitando il ricorso a requisiti di partecipazione ulteriori a quelli previsti per legge. Per quel che concerne l'oggetto d'acquisto, il procurement CSR-*oriented* si limita ad applicare, dove previsti, i Criteri Ambientali Minimi (CAM) e/o introdurre clausole sociali per l'esecuzione dei contratti.

Il procurement focalizzato sulla sostenibilità della catena del valore (*value chain*) è attuato quando la stazione appaltante sceglie di perimetrare l'oggetto dell'acquisto in modo deliberatamente sostenibile. In altre parole, sceglie di acquistare prodotti, servizi, soluzioni sostenibili in relazione a materiali, packaging, modalità di trasporto, circo-

larità, riutilizzabilità, consumi di energia e di acqua anche alzando l'asticella rispetto a criteri ambientali minimi laddove presenti. Nel fare questo, le aziende pubbliche possono adottare anche criteri di valutazione in logica *life cycle*, non necessariamente in fase di valutazione ma anche in fase di pianificazione della gara, a sostegno di scelte che posso implicare un costo di solo acquisto maggiore. Il passaggio verso questo modello di procurement implica gradualità perché il mercato potrebbe non essere pronto e per questo motivo potrebbe essere attuato in un primo stadio attraverso l'utilizzo di criteri premiali.

Il procurement *solution-driven* rappresenta il modello più evoluto, adottato quando una azienda pubblica intende operare secondo logiche di buyer sofisticato. Grazie a una robusta consultazione di mercato o attraverso un dialogo competitivo, o partenariato per l'innovazione, l'azienda pubblica decide di acquistare una soluzione non immediatamente disponibile sul mercato, con chiari connotati di innovazione in termini di sostenibilità. È questo il caso, per esempio, della scelta di acquistare servizi di sanificazione basati sull'utilizzo di probiotici, magari anche supportati da sistemi di intelligenza artificiale, che sono in grado non solo di conseguire un chiaro impatto ambientale ma anche sanitario in termini di riduzione dei tassi di infezione. L'adozione di questo approccio più evoluto è, *prima facie*, più restrittivo in termini di concorrenza in quanto alzando l'asticella sopra lo standard di mercato favorisce imprese che hanno adottato logiche strategiche di tipo "shared value", per usare il *framework* di M. Porter. L'adozione di questo approccio più evoluto è restrittiva in termini di concorrenza e spesso impone di acquistare da start-up, con capacità produttiva limitata.

Laddove gli operatori economici in grado di offrire le soluzioni richieste fossero delle piccole e medie imprese, magari start-up, potrebbe essere consigliabile procedere con un acquisto sottosoglia oppure prevedere un lotto dedicato all'interno di una convenzione/accordo quadro centralizzati (magari sfruttando i margini offerti dall'articolo 14, comma 11 del Codice Contratti), prediligendo una scala più limitata in cui sperimentare la soluzione.

Spostandosi sul piano delle evidenze in ambito sanitario, sulla base della ricerca condotta dall'Osservatorio MASAN, ha evidenziato che l'adozione di logiche di procurement sostenibile è ancora limitata, sia in Italia sia all'estero. La letteratura dedicata al procurement sostenibile in sanità è assai scarsa e in generale quella riferita al procurement sostenibile pubblico indica una tendenza all'isomorfismo istituzionale, cioè si tende a utilizzare un approccio per lo più cosmetico o a adottare gli standard imposti dalla legge, anche per una mancanza di incentivi, di visione strategica e di competenze. In Italia i CAM relativi alla sanità riguardano i servizi di ristorazione, pulizia e sanificazione, gestione del verde, ausili per incontinenza. Sul piano dei farmaci e dei dispositivi medici, la letteratura evidenzia la mancanza di metodologie consolidate e criteri standard per incorporare gli aspetti ambientali nelle valutazioni economiche.

Questi trend sono confermati anche da una survey condotta dall'Osservatorio MASAN su un campione rilevante di fornitori delle aziende sanitarie pubbliche italiane e da

alcune interviste ai buyer delle principali centrali di committenza regionali. La survey non solo conferma quanto emerge dalla letteratura scientifica, ma evidenzia anche che il mercato sembra non essere ancora pronto, a eccezione di alcuni casi, a offrire prodotti e soluzioni sostenibili al di fuori di quanto previsto dai CAM. Inoltre, la sostenibilità sembra essere prevalentemente limitata alla dimensione corporate e fa fatica a guardare all'offerta di nuove soluzioni sostenibili per i propri clienti.

Tuttavia, alcuni segnali di cambiamento sono in atto, in Italia e all'estero, e sono ascrivibili all'adozione di strategie di sostenibilità. Nel Regno Unito, NHS (*National Health Service*) ha adottato una strategia per assicurare la transizione all'obiettivo "net zero" entro il 2045. In Italia, ESTAR, la centrale di committenza per il procurement sanitario della Regione Toscana, è in procinto di elaborare una strategia di sostenibilità volta a guidare le scelte dei buyer. L'adozione di strategie aziendali rappresenta un forte volano per adottare logiche più sofisticate di procurement sostenibile, in quanto definisce target e crea una sponda e un incentivo per l'organizzazione a riorientare le scelte a livello di singola gara. Ovviamente una buona strategia deve essere accompagnata da strumenti operativi e condizioni per essere operazionalizzata. Formazione, linee guida, condivisione di buone pratiche ne sono un importante esempio.

Cogliendo l'opportunità del nuovo Codice Contratti e delle politiche di sostenibilità europee è prioritario un cambio di rotta, che vada oltre i criteri premiali della sostenibilità d'impresa dei fornitori o al *de minimis* definito dalle norme e guardi sempre di più al contenuto di ciò che si acquista per rendere il Servizio Sanitario Nazionale più sostenibile e in grado di dare un forte segnale al mercato per il conseguimento dei *Sustainable Development Goals*. D'altra parte, il primo investitore di lungo termine dovrebbe essere proprio la Pubblica Amministrazione.

PREVENZIONE E STRATEGIE VACCINALI PER LA SOSTENIBILITÀ DELL'EUROPA

Marco Cavaleri
Head of Health Threats and Vaccines Strategy, European Medicine Agency (EMA)

"The views expressed in this article are the personal views of the author(s) and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the European Medicines Agency or one of its committees or working parties"

I vaccini hanno permesso di contrastare devastanti malattie infettive, responsabili di importanti epidemie e innumerevoli morti, come quelle che si sono diffuse nei secoli scorsi e COVID-19 contro la quale siamo tuttora alle prese. Di fatto, la vaccinazione rappresenta una risorsa preziosa e l'intervento medico a basso costo che, più di tutti, ha migliorato la salute dell'uomo. Le malattie infettive non riconoscono confini geografici e/o politici e tutte, ma in particolare quelle prevenibili con vaccino, necessitano di un approccio globale e non localistico per la loro prevenzione e il loro controllo. Tale approccio può essere implementato a partire dall'eliminazione di barriere ideologiche e politiche, ma anche di ostacoli economici e culturali, a favore di strategie collettive in grado di tutelare le condizioni di vita delle popolazioni.

Le patologie che possono essere prevenute mediante vaccinazione hanno un impatto rilevante non solo sul sistema sanitario e assistenziale, ma anche sul sistema produttivo ed economico. L'obiettivo dei programmi di prevenzione vaccinale è duplice: a livello del singolo individuo, quello di conferire uno stato di protezione a quei soggetti che, per alcuni fattori epidemiologici, di salute, socioeconomici, occupazionali o comportamentali, sono esposti al rischio di contrarre determinate infezioni o di sviluppare forme gravi di malattia; a livello di popolazione, quello di ottenere la riduzione e, quando possibile, l'eliminazione di alcune malattie.

L'attuale quadro epidemiologico, caratterizzato dall'invecchiamento della popolazione, dall'emergenza e riemergenza di malattie infettive e dai numerosi rischi per la salute correlati a fattori ed esposizioni ambientali, richiede una forte focalizzazione della programmazione strategica sulla prevenzione e sulla promozione della salute. Le Istituzioni sanitarie devono confrontarsi, infatti, con nuove sfide di salute pubblica, sempre più importanti. La prevenzione è una delle risposte più appropriate per affrontare la

sfida di garantire a tutti le migliori condizioni di vita in quanto contribuisce alla tutela di una popolazione che invecchia. L'adeguata implementazione di programmi vaccinali è, inoltre, in grado di contribuire alla sostenibilità della spesa sanitaria pubblica grazie ai possibili risparmi generati in termini di riduzione di: numero di ricoveri, spese per le cure mediche per la malattia e le eventuali complicanze, recrudescenze ed epidemie. Riduce, inoltre, la mancata produttività per assenza dal lavoro, come dimostrano i dati emergenti riguardo il long-COVID.

La crisi che ha colpito l'economia dei Paesi industrializzati ha, comprensibilmente, spinto a una razionalizzazione della spesa anche in ambito sanitario. In particolare, i decisori politici si sono orientati più verso un'ottica di contenimento piuttosto che verso una di investimento, con il risultato che le vaccinazioni vengono prese in considerazione immediatamente solo se generatrici di risparmio dal punto di vista del servizio sanitario e se il ritorno dell'investimento è a breve termine. Purtroppo, la leadership mondiale nella produzione di vaccini, che l'Europa ha detenuto durante la pandemia da H1N1 nel periodo 2009-2010, si è persa nel corso degli anni. La pandemia da COVID-19 ha evidenziato la necessità di riportare la capacità di innovare e di produrre prodotti biologici complessi, quali i vaccini, a livello europeo per garantire la biosicurezza ai cittadini europei e di evitare di essere dipendenti da produttori di altri Paesi, quali Stati Uniti e Cina. È dunque fondamentale riportare l'Europa al centro della capacità produttiva e di innovazione in campo vaccinale.

A oggi esistono ancora malattie infettive, come per esempio la tubercolosi, per le quali non si hanno a disposizione vaccini efficaci che, invece, potrebbero essere di grande utilità in Paesi in via di sviluppo oltre che avere un impatto rilevante anche in Europa e in altre parti del mondo. Attualmente, il vaccino Bacillus Calmette-Guérin, sviluppato nel 1921, è l'unico vaccino contro la tubercolosi autorizzato. Sebbene tale vaccino fornisca un'efficacia moderata nella prevenzione delle forme gravi di tubercolosi nei neonati e nei bambini piccoli, non protegge adeguatamente gli adolescenti e gli adulti, che rappresentano quasi il 90% dei casi di tubercolosi a livello globale. Per quanto riguarda i virus respiratori, è richiesta l'implementazione di vaccini che siano più vantaggiosi, rispetto a quelli finora prodotti per virus influenzali e COVID-19, in termini di efficacia sia a lungo termine sia nei confronti di virus che mutano continuamente generando nuove varianti.

Un ulteriore ambito riguarda gli investimenti a supporto di ricerca e innovazione per la messa a punto di un vaccino contro l'HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Infatti, sebbene nella lotta all'HIV siano stati compiuti molti passi avanti, un vaccino che possa definitivamente prevenire l'infezione, non è ancora disponibile. Allo stesso modo, anche per i vaccini impiegati di routine, tra cui il vaccino contro la pertosse, sarebbe importante lavorare per garantire una efficacia duratura. A tale riguardo, è fondamentale sottolineare che per impostare una corretta strategia preventiva non è sufficiente avere a disposizione un vaccino sicuro ed efficace, ma è indispensabile conoscere le dinamiche di diffusione dell'agente causale e la situazione epidemiologica esistente nella popolazione in esame, per adottare procedure operative e specifiche strategie

mirate a ridurre significativamente i soggetti suscettibili nella comunità considerata. Ciò costituisce quel "valore sociale" della pratica vaccinale, espresso dal fenomeno della protezione comunitaria tramite il raggiungimento di un'elevata copertura vaccinale.

Nell'ambito delle vaccinazioni per la prima infanzia, sarebbe opportuno sviluppare formulazioni di vaccini in grado di contenere più antigeni così da ridurre il numero di iniezioni e, in futuro, lavorare all'implementazione di nuove vie di somministrazione dei vaccini (per esempio la somministrazione per aerosol, per via orale, per via transdermica mediante opportuni sistemi di inoculazione).

Per la popolazione anziana, che va sempre più allargandosi, bisogna promuovere lo sviluppo di tutta una serie di vaccini al fine di alleggerire il notevole carico sui sistemi sanitari da parte di individui fragili e particolarmente esposti a malattie infettive a causa dell'immunosenescenza. Infatti, il declino della risposta immunitaria correlato all'età comporta una maggiore suscettibilità alle infezioni e un rischio di maggiore gravità della malattia infettiva negli anziani, fenomeno che, associato alle frequenti patologie concomitanti, rappresenta una sfida per la salute pubblica. Le malattie infettive nell'anziano tendono a essere più gravi e hanno un impatto maggiore in termini di morbosità, disabilità, qualità della vita e mortalità. Programmi di vaccinazione efficaci possono generare risparmi per i sistemi sanitari, liberando risorse da reinvestire per sostenere l'innovazione in sanità.

Di rilevante importanza è anche la tematica dell'antibiotico-resistenza: per la maggior parte dei batteri, tra cui stafilococchi, enterobatteriacee e streptococchi, che rappresentano un grosso problema a livello sia comunitario sia ospedaliero non esistono vaccini. La disponibilità di un vaccino contro questi patogeni consentirebbe di proteggere dallo sviluppo della malattia, ridurrebbe il ricorso agli antibiotici e, conseguentemente, l'impatto sull'antibiotico-resistenza.

L'esperienza maturata con il COVID-19 ci ha insegnato che, se avessimo avuto a disposizione i vaccini contro precedenti coronavirus, come SARS e MERS, i tempi per la messa a punto del vaccino contro il nuovo coronavirus sarebbero stati sicuramente più rapidi. Negli ultimi tempi, si osserva l'impatto dei cambiamenti climatici sulla diffusione di Dengue, febbre gialla, Zika e Chikungunya, le principali infezioni virali che usano le zanzare come vettori. Pertanto, l'attenzione deve essere costantemente rivolta al monitoraggio di patogeni emergenti e all'implementazione di strategie che portino allo sviluppo di un armamentario ampio di vaccini per fronteggiare emergenze pandemiche future, in maniera adeguata e tempestiva.

Inoltre, saranno necessari sempre maggiori strumenti che convincano la popolazione del valore di questi approcci profilattici migliorandone l'accettazione. Per migliorare i tassi di vaccinazione negli adulti, sono state proposte molte raccomandazioni orientate ai singoli individui e molte iniziative di sanità pubblica, volte alla corretta comunicazione e all'attiva promozione della pratica vaccinale per gli adulti oltre che per i bambini. In tale ottica, sarà fondamentale disporre di "dati provenienti dal mondo reale" per dimostrare in maniera inconfutabile il valore e il reale impatto dei vaccini sulla salute, sulla riduzione della spesa sanitaria e sull'ottimizzazione della gestione dei pazienti nei

Paesi europei. Allo stesso tempo, sarà necessario un lavoro capillare per monitorare la sicurezza dei vaccini. In questo ambito, l'European Medicines Agency (EMA) opera in maniera costante per garantire la vigilanza e il monitoraggio degli eventi avversi e l'adeguata informazione dei cittadini sugli aspetti legati alla sicurezza dei vaccini. Di fatto, tutta l'attività delle agenzie regolatorie dei farmaci è volta alla costante verifica del favorevole rapporto beneficio/rischio dei farmaci e dei vaccini.

In conclusione, è necessario che l'intera comunità scientifica, gli operatori sanitari – in particolare, professionisti di sanità pubblica, pediatri e medici di medicina generale – le Istituzioni e i decisori si impegnino, ciascuno per le proprie competenze e responsabilità, per favorire il corretto utilizzo dei vaccini e nel salvaguardare l'indiscusso valore sociale delle vaccinazioni, patrimonio di tutti i cittadini.

Le sfide presentate da tubercolosi, COVID-19 e altre malattie infettive sono diverse, ma gli ingredienti che accelerano la scienza, la ricerca e l'innovazione sono gli stessi: investimenti pubblici urgenti e anticipati, sostegno dalla filantropia e impegno del settore privato e delle comunità.

SOSTENIBILITÀ, RICERCA E SALUTE

SOSTENIBILITÀ E RICERCA CLINICA

Anna Maria Porrini
Medical Affairs and Clinical Operation Head, Roche S.p.A

Simona Re
Clinical Operation Portfolio Leader, Roche S.p.A

La sostenibilità è diventata sempre di più una priorità indiscutibile del "sistema salute" considerata la strepitosa accelerazione dell'innovazione, i trend demografici, le mutate esigenze di cura e la tensione tra le molteplici priorità dell'agenda socioeconomica.

Nonostante il taglio dei costi attuali e diretti abbia rappresentato una scorciatoia strategica largamente praticata, è evidente che nessuna definizione di sostenibilità possa prescindere dal concetto di cura efficace e di beneficio per i pazienti e che la sostenibilità debba essere perseguita in modo più prospettico (come peraltro è insito nella sua stessa definizione) considerando anche ripercussioni e costi indiretti sulla società.

In questo senso abbiamo deciso di parlare di sostenibilità approfondendo il contributo che la dimensione "ricerca clinica" può apportare.

La ricerca, particolarmente nel campo delle scienze della vita, è un patrimonio che va preservato e incentivato in quanto rappresenta uno dei maggiori driver dello sviluppo delle conoscenze. La ricerca biomedica non solo è ciò che ci consente di essere competitivi sul mercato globale della conoscenza, di restare al passo con i Paesi più avanzati e di attrarre investimenti e competenze, ma è anche volano di innovazione per le aziende che la producono e un valore aggiunto ai cittadini attraverso le ricadute sul miglioramento degli indicatori di salute, sui percorsi di diagnosi e cura e maggior qualità di erogazione del servizio sanitario.

Uno degli obiettivi prioritari delle politiche sanitarie nazionali dovrebbe essere quello di fare della ricerca una componente strutturale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) attraverso investimenti in innovazione normativa e organizzativa nonché in risorse adeguate.

In tema di investimenti quello che purtroppo si osserva è una continua e progressiva riduzione dei finanziamenti dedicati alla Ricerca e Sviluppo (R&S). Tradizionalmente si sono investite percentuali di PIL (Prodotto Interno Lordo) significativamente inferiori rispetto alla media europea (circa 1,5% verso 2,1% corrispondenti a circa 11 miliardi di euro/anno) con percentuali inferiori al 10% rispetto all'investimento totale del settore "Protezione e promozione della salute".

Nel passato, in termini economici, la ricerca è stata assimilata quasi esclusivamente al concetto di spesa. Fortunatamente negli ultimi anni, il settore delle sperimentazioni cliniche in Italia ha visto crescere la percezione e la consapevolezza del suo valore come motore di sviluppo sociale ed economico, grazie a diversi lavori che lo hanno inquadrato come un *asset* importante per il Paese.

Nello specifico settore della ricerca clinica, le analisi prodotte negli scorsi anni da Farmindustria e SDA Bocconi riportano che gli investimenti per la ricerca clinica sono almeno per il 90% di provenienza privata, con spese che per le aziende farmaceutiche operanti in Italia ammontano a circa 750 milioni di euro l'anno.

Le sperimentazioni cliniche rappresentano un momento chiave nel processo di sviluppo dei farmaci e delle altre tecnologie sanitarie. Oltre a un valore strumentale, nell'ambito del lungo percorso che conduce la tecnologia biomedica dall'ideazione fino al paziente, le sperimentazioni cliniche generano un "valore" misurabile in dimensioni diverse e sotto prospettive multiple. I pazienti, il sistema sanitario pubblico e i suoi operatori, i cittadini più in generale e la stessa industria misurano il valore di una sperimentazione clinica guardando in modo diverso agli aspetti della sicurezza, dell'efficacia clinica e dell'impatto economico e organizzativo generato ai diversi livelli del sistema del processo sperimentale.

Il tema della misurazione del valore delle sperimentazioni cliniche ha interessato ricercatori e operatori dei sistemi sanitari in tutto il mondo e, per cercare di rispondere a questa esigenza, nel 2017-2018 l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore ha realizzato, in collaborazione con Roche Italia S.p.A., la ricerca "Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN: definizione di un modello per una stima dei costi evitati". La ricerca ha coinvolto due strutture sanitarie di rilievo a livello nazionale: Policlinico Universitario Gemelli di Roma e Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo. Lo scopo della ricerca è stato quello di sviluppare e testare una metodologia per la stima dei costi evitati derivanti dalla gestione dei pazienti nell'ambito di uno studio clinico.

In aggiunta ai costi di struttura, inclusi quelli per il personale, le aziende farmaceutiche, promotrici di studi clinici, erogano alla struttura sanitaria presso cui viene eseguito uno studio clinico:

- un investimento *diretto* che supporta tutte le spese dello studio, che in base alla normativa vigente non devono essere sostenute dal SSN ma dal promotore della sperimentazione: tempo del personale che gestisce la sperimentazione, esami diagnostici, costi di esami di laboratorio, costi per attrezzature specifiche, costi della farmacia ospedaliera, costi della gestione amministrativa, costi di struttura e altro;
- un investimento *indiretto*, attraverso la fornitura di farmaco necessario al braccio sperimentale e quello di controllo che non sono forniti dal SSN.

I risultati della ricerca e la pubblicazione che ne sono derivati sono stati presentati in Senato il 21 novembre 2018 e l'analisi è diventata un riferimento nazionale sul tema. Nel 2020 l'analisi è stata pubblicata sulla rivista GRHTA[1] (*Global and Regional Health Technology*

Assessment) con le conclusioni che per ogni euro investito dalle aziende sponsor a favore delle strutture sanitarie per sperimentazioni cliniche, il SSN realizza un effetto positivo complessivamente di oltre 2 euro (effetto leva 2,2). Sulla base di questi valori, alcuni osservatori hanno proiettato un beneficio potenziale totale per il SSN di circa 400 milioni di euro all'anno[2].

La ricerca svolta è stata successivamente estesa da ALTEMS che, in collaborazione con dodici aziende farmaceutiche sostenitrici e con Farmindustria, ha attivato il "Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche" (Lab MSC) per misurare l'apporto di valore complessivo delle sperimentazioni cliniche al SSN Italiano.

Nel corso del 2020 è stata quindi avviata una nuova ricerca, basata sulla stessa metodologia adeguatamente perfezionata, che ha espresso il valore per il SSN delle sperimentazioni cliniche, facendo emergere le ragioni e gli aspetti che lo rendono un *asset* fondamentale per il Paese.

Il Rapporto pubblicato ad aprile del 2021 su "Il Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia", elaborato da ALTEMS, ha confermato i risultati della precedente ricerca evidenziando[3] un elemento fino ad alcuni anni fa poco conosciuto ovvero quello associato ai costi evitati dal SSN in quanto coperti dalle industrie che promuovono le sperimentazioni cliniche (in particolare i costi per il farmaco e per indagini diagnostiche). In altre parole, su un totale di quasi 314 milioni di euro di investimenti *diretti*, sono stati rilevati più di 623 milioni di euro di investimenti *indiretti*, con un effetto leva pari a 2,95. Questo indica in sintesi che, per ogni euro investito ed erogato dalle aziende sponsor per le sperimentazioni cliniche, il SSN realizza un vantaggio complessivo di quasi 3 euro[4].

Tali risultati consolidano le evidenze delle ricerche precedenti e indicano grandezze di rilievo macroeconomico sottolineando l'assoluta rilevanza del settore della ricerca clinica per il sistema italiano e il fondamentale contributo delle aziende farmaceutiche operanti in Italia.

Nell'ultima ricerca, il campo di indagine è stato ampliato anche ai costi evitati per le prestazioni diagnostiche e di laboratorio. In sintesi, da questa analisi preliminare emerge che i trial clinici contribuiscono alla sostenibilità del SSN e apportano benefici potenziali ai centri sperimentali e ai pazienti coinvolti, anche grazie alle prestazioni diagnostiche fornite o finanziate dagli sponsor, al supporto del percorso del paziente standard e al surplus di prestazioni fornite.

La ricerca ha infine evidenziato come l'attività di ricerca clinica conduca a un effetto positivo in termini occupazionali, con l'impegno di profili professionali a elevata specializzazione e un effetto leva occupazionale (*employment multiplier*) stimato a 1,66.

In base al 20° Rapporto Nazionale pubblicato da AIFA[5] ad agosto 2023 – un documento unico che racchiude i dati separati relativi agli anni 2020, 2021 e 2022 – emerge come nel 2022 le sperimentazioni cliniche promosse dall'industria farmaceutica abbiano rappresentato l'85% delle sperimentazioni avviate in Italia.

Il Rapporto segnala che il livello degli studi autorizzati nel 2020 (683) e nel 2022 (663) è stato sostanzialmente in linea con il valore medio registrato nel decennio precedente;

nel 2021 si osserva un picco di 818 studi autorizzati, in quanto nell'anno sono state parzialmente recuperate le sperimentazioni programmate nel 2020 ma non avviate a causa della pandemia. È possibile che a ciò si sia aggiunta inoltre la volontà dei promotori di avviare gli studi usufruendo ancora dell'impostazione prevista dalla Direttiva 2001/20, cercando di ovviare in tal modo alle potenziali difficoltà o incertezze legate alla nuova modalità per la sottomissione degli studi prevista dal Regolamento UE 536/2014 ed entrata in vigore il 31 gennaio 2022.

Se il dato sulle sperimentazioni promosse da aziende farmaceutiche rimane relativamente incoraggiante un segnale preoccupante riguarda i dati relativi agli studi no profit. Infatti, dopo una significativa crescita verificatasi nel decennio 2009-2019 (grazie all'emanazione del Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004), si è osservata una progressiva riduzione nell'ordine del 50% circa (da 309 a 156 studi). Questa tendenza si è confermata anche nell'ultimo triennio, fino al preoccupante dato del 2022, che segnala il numero di studi no profit più basso dal 2000 a oggi (n = 98) e una percentuale sul totale degli studi autorizzati significativamente scesa al 15%.

Solo nei prossimi anni saremo in grado di valutare se e quale impatto l'entrata in vigore del Regolamento UE avrà avuto sulla capacità del nostro Paese di rimanere competitivo e continuare ad attrarre investimenti.

In ogni caso sembra opportuna una tempestiva e attenta riflessione a difesa del valore degli studi no profit come elemento essenziale del progresso delle conoscenze e complementare alla ricerca industriale.

I dati relativi alle prime fasi dell'implementazione del Regolamento UE 536/2014 sembrano essere incoraggianti per l'Italia. In base al report periodico diffuso da European Medicines Agency (EMA) e aggiornato al 30 giugno 2023, l'Italia si trova al quarto posto fra i Paesi europei per numero di *applications* di nuovi studi secondo Clinical Trials Regulation a partire dal 31 gennaio 2022 (data di effettivo inizio di applicazione del Regolamento UE) dopo Spagna, Francia e Germania, e all'ottavo posto come Reporting Member State (il Paese cioè che fa da riferimento principale per una sperimentazione).

Questi dati preliminari, che sono verosimilmente espressione dell'attrattività e del contesto scientifico-assistenziale-organizzativo del sistema di ricerca clinica di un Paese, ci devono far riflettere sull'urgenza di affrontare nuove e antiche problematiche come egregiamente sintetizzato nel "Manifesto per la Ricerca Clinica – Proposte per lo Sviluppo, Innovazione, Semplificazione e Qualità" recentemente pubblicato da FADOI[6].

Nel 2022 le imprese del farmaco hanno investito in R&S 1,9 miliardi di euro, il 6,8% del totale degli investimenti in Italia, in crescita cumulata del 22% considerando gli ultimi cinque anni (+4% in media all'anno).

Le spese in R&S dell'industria farmaceutica sono pari al 17,4% del valore aggiunto, posizionandosi ben al di sopra della media dei settori a media-alta tecnologia (11,4%) e di quella dell'industria manifatturiera (5,3%). Rispetto agli altri settori, l'industria farmaceutica si distingue per la quota più alta di imprese innovative (circa il 90%) e la più alta spesa in innovazione per addetto, circa 3 volte superiore alla media dell'industria manifatturiera.

La ricerca farmaceutica in Italia ha tante specializzazioni: nei farmaci – sia di sintesi chimica sia biotech – nei vaccini, negli emoderivati, nei farmaci orfani e ha una posizione rilevante nelle terapie avanzate, sviluppate anche grazie alla collaborazione tra imprese e altri soggetti dell'ecosistema nazionale della R&S.

Come già segnalato, l'Italia riveste inoltre un ruolo importante e crescente per gli studi clinici: l'industria farmaceutica vi investe oltre 700 milioni di euro all'anno, il più alto contributo al sistema nazionale di ricerca.

Investire in studi clinici, infatti, significa: rendere disponibili terapie innovative per i pazienti; offrire possibilità di crescita professionale a medici e ricercatori, incrementando la competitività scientifica; assicurare al SSN importanti risorse e minori costi[7].

In sintesi, quindi possiamo dire che l'Italia si conferma, comunque, un sistema socioeconomico con notevoli potenzialità per la ricerca clinica, con una tendenza positiva all'investimento e un ruolo significativo delle aziende farmaceutiche, come elemento trainante per il settore della ricerca clinica nel nostro Paese, con una previsione positiva largamente condivisa. È significativa la sinergia percepita con il SSN e la sintonia con il settore scientifico e gli sperimentatori su diversi temi, un indubbio punto di forza per tutto il sistema[8].

Questo, d'altra parte, non deve far abbassare la guardia sulla necessità della risoluzione accelerata di annosi problemi, in particolare nel processo gestionale-autorizzativo degli studi, come l'implementazione efficace del Regolamento EU 536/2014 e il miglioramento dell'organizzazione e dotazione dei centri sperimentali, in particolare quella digitale e del personale dedicato, nonché sulla rimozione di diversi ostacoli ancora non risolti come, per esempio, la normativa sulla privacy (GDPR e Decreto Legislativo 196/2003).

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Cicchetti A, Addesso D, Leone F, et al. Valorization of clinical trials from the Italian National Health Service perspective: Definition and first application of a model to estimate avoided costs. Glob Reg Health Technol Assess 2020;7:26-32.
2. Cicchetti A, Addesso D, Leone F, et al. Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN: Definizione di un modello per una stima dei costi evitati. Milano: Edra, 2018.
3. Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche. Report Annuale. ALTEMS 2020; v1.
4. Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche. Report Annuale. ALTEMS 2021; v3.
5. AIFA. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 20° Rapporto Nazionale. Anno 2023.
6. Manifesto per la Ricerca Clinica – Proposte per lo Sviluppo, Innovazione, Semplificazione e Qualità. FADOI 2023.
7. Farmindustria. Indicatori Farmaceutici. Luglio 2023.
8. Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche. Report Indicatore Stato del Settore Ricerca Clinica. ALTEMS 2022; v2.

SOSTENIBILITÀ, CRONICITÀ E DIABESITÀ

Annamaria Colao
Professore Ordinario di Endocrinologia, Chairholder Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile", Università degli Studi di Napoli Federico II

Nell'edizione 2023 del Rapporto sulle statistiche relative alla salute mondiale redatto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)[1], le Malattie Croniche Non Trasmissibili (MCNT), come il diabete, l'obesità, le malattie cardiovascolari, respiratorie e le neoplasie, vengono descritte come una minaccia a impatto immenso e crescente su vite, mezzi di sussistenza, sistemi sanitari, economie e società, rappresentando a livello mondiale il principale problema di sanità pubblica[1]. Oggi le MCNT sono la prima causa di morbilità, invalidità e mortalità, e come riportato nel Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 del Ministero della Salute[2], "*il loro impatto provoca danni umani, sociali ed economici elevati, con una previsione di ulteriore incremento del peso sociale ed economico nei prossimi anni per il progressivo invecchiamento della popolazione, con conseguente incremento del numero di soggetti ad autonomia ridotta, scarsa inclusione sociale e minore partecipazione alla vita attiva*". Il Rapporto OMS sottolinea la *stagnazione* dei progressi sanitari sugli indicatori chiave negli ultimi anni, rispetto alle tendenze osservate tra il 2000-2015. Si sottolinea, la crescente minaccia rappresentata dal cambiamento climatico e si chiedono risposte solide e coordinate da parte di tutte le nazioni, per affrontare le crescenti sfide sanitarie[1].

Il Rapporto chiede un aumento sostanziale degli investimenti nei sistemi sanitari per raggiungere obiettivi di sviluppo che siano realmente sostenibili. Allarmante in Europa è il rallentamento del tasso annuo di riduzione (*Annual Rate of Reduction*, ARR) per molti indicatori[3]. È il caso dell'obesità e del diabete di tipo 2, per cui L'OMS riprende e sottolinea il concetto di *diabesità*[4] al fine di sottolinearne la stretta associazione, la cui prevalenza è in preoccupante aumento in tutto il mondo.

Il diabete ha i tratti di una pandemia: sono oltre 3 milioni i pazienti noti in Italia[5], e molti ancora non diagnosticati; il tasso di crescita è impressionante e l'impatto sulla spesa sanitaria è senza eguali. A fronte di nuove risposte ai bisogni di salute dei pazienti, è necessario muoversi con tempestività, poiché intraprendere quanto più precocemente iniziative efficaci impedisce l'aumento certo di complicanze e mortalità. Il diabete e le sue complicanze sono inesorabilmente destinati a evolversi, con gravi ripercussioni

epidemiologiche e sociosanitarie[4]. La spesa sanitaria viene stimata intorno ai 20 miliardi di euro. Di questi, 9 miliardi (e cioè l'8% del fondo sanitario nazionale) sono generati da costi diretti (farmaci, ricoveri ospedalieri e assistenza) e 11 miliardi da costi indiretti, correlati soprattutto alla perdita di produttività e all'invalidità[4].

La *diabesità* è l'espressione chiara di uno stretto e peculiare connubio tra una patologia e una serie di fattori di rischio che a loro volta innescano altre patologie. I pazienti che ne sono affetti, a prescindere dalle diverse complicanze a cui vanno incontro, sono anche predisposti allo sviluppo di altre patologi; basti pensare che in termini di rischio cardiovascolare, il profilo di rischio del paziente affetto da *diabesità* viene equiparato a quello di un soggetto che è già andato incontro a infarto miocardico e impone di instaurare strategie di prevenzione più restrittive[4]. L'approccio clinico è complesso, basato sull'utilizzo di terapie farmacologiche correlate all'evoluzione della patologia, di percorsi dietetico-comportamentali, di valutazioni necessariamente multidisciplinari e, non perché ultimo, un rigoroso controllo metabolico.

La pandemia da COVID-19 ha fatto emergere criticità qualitative e quantitative correlate soprattutto alla grande variabilità territoriale, valutabili sia in termini di servizi sanitari erogati nel *setting* della prevenzione sia in termini di assistenza sul territorio[6]. Analogamente, sono emerse criticità nell'integrazione tra i vari servizi sanitari, ospedalieri e locali, nonché tra i servizi sociali, evidenziando la necessità di avere infrastrutture, competenze, soluzioni tecnologiche e digitali in grado di supportare l'erogazione dei servizi sanitari in tutti i *settings* assistenziali. La sostenibilità di un sistema sanitario, pertanto, è sempre più legata alla capacità di resilienza del sistema stesso. Durante la pandemia, la capacità di resilienza dei sistemi sanitari ha trovato applicazione a livello europeo e mondiale. A oggi, le condizioni mondiali sembrerebbero incrementare le diversità e le incertezze dei sistemi sociosanitari. Le tensioni indotte dalla transizione ecologica e dalle instabilità geopolitiche, i fenomeni migratori, nonché la trasformazione digitale nel mondo del lavoro, hanno già portato i sistemi sanitari a sviluppare caratteristiche di antifragilità e resilienza. Su queste basi, un sistema sanitario cosiddetto "antifragile" sarà in grado di resistere alle numerose variabili, riuscendo a migliorare le proprie funzioni soprattutto in uno stato di crisi.

Su questi programmi lavora dal 2019 la Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile" dell'Università Federico II di Napoli (https://www.unescochairnapoli.it), di cui sono Chairholder, il cui obiettivo generale prevede la promozione dello stato di salute della popolazione agendo su fattori culturali, nutrizionali e ambientali, attraverso la creazione di un sistema integrato basato sull'educazione alla salute e sulla sua sostenibilità. Tutto ciò in collaborazione con strutture universitarie, centri di ricerca, associazioni a scopo sociale e/o culturale, piccole, medie e grandi imprese, nonché singoli cittadini che condividano la promozione dello stato di salute. Ancora, considerato che il terzo settore è volano della partecipazione dei cittadini e dell'impegno per la tutela di diritti, vengono promosse, grazie alla Cattedra, iniziative volte a siglare protocolli d'intesa con le Istituzioni, per creare delle vere e proprie "scuole" in grado di formare gli operatori del terzo settore e gli amministratori pubblici.

La Cattedra agisce promuovendo la prevenzione primaria che si basa *in primis* sull'adozione di stili di vita sani. A tal proposito, la Cattedra "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile" ha attivato in questi anni diversi progetti di ricerca (https://www.unescochairnapoli.it/progetti/, Tabella 1) in collaborazione con le Istituzioni e organizzazioni no profit, come il "Campus 3S - Salute" (www.campussalute.it) che dal 2010 da Napoli si sposta nelle grandi piazze italiane fornendo visite gratuite alla popolazione per lo screening dell'obesità e delle patologie a essa correlate.

Tabella 1. Fonte: Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile".

Progetto OPERA (*Obesity, Programs of nutrition, Education, Reserach and Assessment of the best treatment*)	Dedicato a uomini e donne con sovrappeso e obesità al fine di identificare un programma personalizzato di controllo del peso
Progetto Donne	Dedicato interamente alla salute femminile in linea con le direttive del Ministero della Salute nell'ambito della medicina di genere
Progetto COLORS (*UnesCo PrOject for heaLth educatiOn and pRevention of diseaSes*)	Dedicato agli adolescenti per educarli a uno stile di vita sano (alimentazione, sport, educazione sessuale), lotta alle dipendenze (alcol, droghe, fumo, videogiochi)
Progetto David	Dedicato all'informazione, educazione e sensibilizzazione alla prevenzione maschile e di coppia
Progetto CARPE DIEM	Dedicato a una coorte di lavoratori al fine di identificare programmi di intervento nutrizionale per promuovere uno stile di vita salutare per il contrasto delle malattie cardio-metaboliche nei luoghi di lavoro
Progetto SOHS (*Scampia One Health Study*)	Studio di popolazione per lo screening e il management delle principali patologie croniche non trasmissibili in una coorte rappresentativa di una periferia di una città metropolitana ad alto tasso di urbanizzazione

Nelle popolazioni sempre più industrializzate l'obesità sta assumendo proporzioni epidemiche. Combattere il sovrappeso e l'obesità serve a invertirne la tendenza, cercando di mantenere entro tetti di spesa accettabili la spesa sanitaria che, nei soggetti obesi, è tre volte superiore a quella dei soggetti normopeso.

La Cattedra si caratterizza anche per *obiettivi specifici* quali l'attivazione di *curricula* universitari focalizzati sui determinanti culturali e ambientali della salute, l'adozione di abitudini alimentari e stili di vita sani e la promozione di analoghi *curricula* nelle scuole.

Fondamentale, tra gli obiettivi specifici, è lo sviluppo di studi epidemiologici in Regioni italiane ed europee a elevata pressione ambientale, spesso caratterizzate da elevati tassi di obesità, al fine di valutare il ruolo dei determinanti culturali e ambientali nello sviluppo di specifiche malattie. E infine, la Cattedra mira alla costruzione di registri e database per la condivisione di informazioni tra ricercatori, con il conseguente trasferimento di conoscenze e buone pratiche internazionali nel quadro di una strategia cosiddetta di "search & reapply".

Da quanto riportato, appare evidente che la sostenibilità di un sistema sanitario è parte integrante della capacità di resilienza del sistema stesso. Un sistema sanitario che aspiri a una reale sostenibilità economica e organizzativa necessariamente dovrà essere resiliente e dovrà caratterizzarsi per una lungimiranza programmatica che superi nelle azioni la logica dell'emergenza, guardando alle sfide sanitarie ed economiche anche sul lungo periodo.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. WHO, 19 May 2023.
2. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025, Ministero della Salute.
3. WHO European Regional Obesity Report 2022. WHO, 2 May 2022.
4. Michaelidou M, Pappachan JP, Jeeyavudeen MS. Management of diabesity: Current concepts. World J Diabetes 2023;14(4):396-411.
5. Del Missier S. L'innovazione sostenibile nella cura del diabete. Il prima e il dopo nel monitoraggio dei livelli glicemici. IHPB - Italian Health Policy Brief, Anno XI - Speciale 2021.
6. AGENAS. Sostenibilità del Servizio sanitario nazionale, l'indagine della Camera dei deputati. La sfida della tutela della salute tra nuove esigenze del sistema sanitario e obiettivi di finanza pubblica. Dicembre 2020.

SOSTENIBILITÀ E INNOVAZIONE TERAPEUTICA

Francesco Dentali
Presidente Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)

Dario Manfellotto
Presidente Fondazione Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)

Il tema della sostenibilità economica (e da qualche anno anche ambientale) degli atti medici non è presente nel Giuramento di Ippocrate, ma è diventato oramai argomento con cui i professionisti sanitari devono ogni giorno (letteralmente) fare i conti, per scelta volontaria o indirettamente attraverso le limitazioni imposte dai decisori politico-sanitari.

La dimensione economica, finanziaria, aziendalistica e manageriale ha oramai da alcuni decenni significativamente pervaso il mondo sanitario, e con essa il *mantra* della sostenibilità, tanto più rilevante quanto più riferita a un sistema come quello italiano a finanziamento in netta prevalenza pubblico.

Se volessimo entrare nel dibattito politico-filosofico attorno a questi temi, potremmo ricordare il concetto secondo il quale, come nel 2003 proponeva il politico canadese Roy J. Romanow e nel 2018 riprendeva, in modo bipartisan, la 12ª Commissione permanente Igiene e Sanità del Senato nella XVII Legislatura, "*il sistema sanitario è tanto sostenibile quanto vogliamo che lo sia*"[1].

Ma per competenza di ruolo, dobbiamo necessariamente attenerci alla realtà di un Servizio Sanitario Nazionale verosimilmente sottofinanziato rispetto ai bisogni di salute, che vede una spesa sanitaria media pro capite inferiore a quella della media OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico), un livello di spesa sanitaria pubblica rispetto al PIL (Prodotto Interno Lordo) più basso rispetto a quello dei principali Paesi europei[2] e la prospettiva di limitati adeguamenti nei prossimi anni[3].

In una dinamica caratterizzata da risorse limitate, uno degli ambiti che rischia di essere maggiormente penalizzato è quello dell'innovazione, diagnostica e terapeutica. Nonostante le autorità sanitarie (sovranazionali, nazionali e regionali) abbiano implementato misure di selezione, contenimento e controllo della spesa per i nuovi prodotti e le nuove tecnologie, la loro introduzione è quasi ineluttabilmente associata a un incremento dei costi per il servizio sanitario. E ciò tanto più quanto il progresso scientifico, la medicina personalizzata e i nuovi farmaci biotech (che nel 2030, secondo le stime OCSE, rappresenteranno l'80% dei medicinali) stanno cambiando la storia naturale di

numerose importanti patologie affrontandone le cause, prevenendo le complicanze o evitandone/limitandone la progressione.

Il "nuovo" rappresenta quasi sempre un generatore di aspettative, sia per i professionisti sanitari sia per i pazienti, ma non sempre "nuovo" corrisponde a "innovativo", a qualcosa cioè che merita attenzione e misure che ne favoriscano l'adozione.

In tal senso, e nello specifico caso dei medicinali, è sostanzialmente condivisibile l'approccio scelto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), secondo il quale la valutazione dell'innovatività (con conseguente rimborso all'interno di specifici fondi) si basa su:

1. *bisogno terapeutico*;
2. *valore terapeutico aggiuntivo*;
3. *qualità delle prove*.

Ciò su cui può probabilmente valer la pena ragionare è l'efficienza dei sistemi di valorizzazione dell'innovatività.

- I fondi (quello per i farmaci innovativi e quello specifico per i farmaci oncologici) sono finanziariamente adeguati e/o possono comunque essere migliorabili?
- Lo status di farmaco innovativo rappresenta effettivamente una via preferenziale e di omogeneità di accesso regionale in termini di *time to market*?
- Per farmaci con innovatività piena e laddove, nel frattempo, non siano subentrate alternative terapeutiche disponibili e permanga quindi un *unmet need*, può essere opportuno prolungare il tempo di permanenza massimo attualmente fissato a 36 mesi, o mettere in atto condizioni che continuino a permettere un accesso preferenziale e la sostenibilità economica?

La *qualità delle prove* è, come detto, uno dei tre elementi cardine nella valutazione di innovatività dei prodotti secondo AIFA. Ciò richiama direttamente il tema del valore fondamentale della ricerca, di base e clinica, come porta di accesso all'innovazione diagnostica e terapeutica. L'Italia è, come noto, un Paese con grandi valori in termini di know-how scientifico e disponibilità di centri di eccellenza, a fronte di limitati investimenti, carenze infrastrutturali, un contesto normativo ridondante e talvolta penalizzante, e una perdurante difficoltà a valorizzare le opportunità offerte dalle possibili sinergie fra pubblico e privato[4]. La Società Scientifica di Medicina Interna FADOI ha da parte sua cercato di esprimere un contributo alla ricerca clinica, sia attraverso la realizzazione di studi anche di respiro internazionale[5] sia come promotrice di iniziative di sensibilizzazione e propositive per l'efficientamento del sistema di ricerca del nostro Paese[6].

La qualità delle prove e le dimostrazioni di efficacia-sicurezza *evidence-based*, fondamentali per capire se "il prodotto funziona" e il suo valore in termini di innovazione, possono non essere sufficienti per supportare la decisione sull'utilizzo o meno nella pratica clinica. È il tema rilevante del trasferimento delle evidenze sperimentali alla po-

polazione reale dei pazienti, particolarmente significativo e sfidante in discipline quali la Medicina Interna caratterizzate da pazienti a elevato grado di complessità (anziani, polipatologici e politrattati). Senza ovviamente venir meno al rispetto dei canoni dell'appropriatezza prescrittiva, ciò non deve però frenare in maniera pregiudiziale né tantomeno diventare un alibi per una sorta di inerzia verso l'adozione delle innovazioni terapeutiche.

Su questi aspetti l'impegno culturale e formativo del mondo accademico in generale, e delle società scientifiche in particolare, può e deve essere significativo.

Per perseguire un obiettivo di valutazione sistematica dell'introduzione in clinica delle innovazioni (sia in termini di prodotti sia procedurali), FADOI ha nel tempo realizzato una serie di progetti di ricerca pragmatica secondo il modello "before & after intervento educazionale". In sostanza, tale metodologia di studio prevede l'esecuzione di due raccolte dati osservazionali e speculari, intervallate da un programma formativo, così da poter misurare in maniera oggettiva i comportamenti clinici e valutare se un intervento formativo è in grado o meno di modificarli, e in che misura. Con questo modello è stato così esaminato il comportamento dei Reparti di Medicina Interna nella gestione di problematiche cliniche quali, per esempio, la polmonite comunitaria, il dolore cronico, l'ipotiroidismo e il diabete mellito, documentando, dopo l'intervento formativo, l'adozione di comportamenti gestionali più aderenti alle linee guida, e in alcuni casi anche significativi miglioramenti in termini di *outcome*[7,8].

Una dimensione con la quale i professionisti sanitari e i pazienti dovranno sempre più confrontarsi è quella dei prodotti di medicina digitale: potranno queste tecnologie non tradizionali permettere di meglio coniugare i concetti di sostenibilità e innovazione? Senza trascurare che innovazione terapeutica può voler dire anche ottimizzare l'aderenza alle terapie esistenti attraverso efficaci e validati sistemi di supporto digitale (*Digital Drug Support*): un esempio paradigmatico è quello delle terapie digitali, veri e propri interventi terapeutici nei quali il "principio attivo" è rappresentato da un algoritmo/software. Sia perché gravate da costi di sviluppo sensibilmente più bassi rispetto ai farmaci sia perché rivolte essenzialmente a patologie croniche e alle conseguenze di comportamenti disfunzionali che assorbono una percentuale molto elevata e tendenzialmente crescente della spesa del Servizio Sanitario Nazionale, esse potrebbero rappresentare un'opportunità in termini di miglioramento di esito ma anche di spesa sanitaria nel suo complesso[9]. Il percorso di adozione di questi prodotti, che nel nostro Paese, in ritardo rispetto ad altri contesti, sta iniziando ora, necessita una volta di più della collaborazione fra il livello istituzionale, il mondo imprenditoriale, quello della ricerca e quello degli operatori sanitari. Forse più che in altri ambiti, nel settore della medicina digitale sarà fondamentale, da un lato, garantire la qualità dei prodotti, evitando il rischio che prevalgano percorsi di validazione clinica eccessivamente semplificati e si affermi quindi un concetto di "eccezionalismo digitale" come anticamera all'opportunismo commerciale[10], dall'altro, promuovere sia fra i professionisti sanitari sia nella popolazione una maggiore competenza digitale e cultura orientata all'utilizzo consapevole di queste tecnologie.

Il diritto dei pazienti all'innovazione, diagnostica e terapeutica, "*in linea con gli standard internazionali e indipendentemente da considerazioni economiche e finanziarie*", è compreso nella *Carta europea dei diritti del malato* insieme, fra gli altri, al diritto all'accesso alle cure, alle terapie personalizzate e all'informazione. A questo principio etico-sociale fa da contraltare l'oggettiva necessità di risorse economiche per sostenere l'accesso ai prodotti e ai processi innovativi. Quest'ultima dovrebbe tuttavia essere anche valutata considerandone il peso relativo rispetto al valore complessivo del "fondo sanitario nazionale", e quanto, uscendo dalla logica dei silos, l'innovazione possa generare risparmi attraverso miglioramento degli esiti, riduzione della richiesta di prestazioni sanitarie, ridotti costi sociali, recupero di produttività ecc. Infine, per completezza d'analisi, e fuor di pregiudizio, non va dimenticata anche la sostenibilità del sistema industriale che sviluppa e produce i nuovi prodotti della salute, e contribuisce quindi in maniera significativa ai miglioramenti in termini di assistenza, cura e qualità di vita.

I clinici, dopo i pazienti, sono gli attori del sistema più interessati alla ricerca e alla realizzazione di un modello virtuoso che coniughi le esigenze di salute e la disponibilità di risorse. In questa prospettiva il clinico, sempre guidato dalla conoscenza e competenza, dovrebbe rappresentare un interlocutore dei decisori di politica sanitaria per la condivisione di strategie che non sacrifichino l'interesse primario dei pazienti rispetto a esigenze di sostenibilità che a volte scivolano verso l'austerità. Oggi per il medico è sempre più complesso bilanciare l'aspettativa dei pazienti di ricevere le cure più recenti (delle quali si è magari appreso attraverso i mezzi di informazione sempre più diffusi, pervasivi e per certi versi "disinformativi") e ciò che si ritiene, in scienza e coscienza, clinicamente più utile. Pur nelle oggettive difficoltà, i clinici possono e dovrebbero esercitare un ruolo di garanti dell'equilibrio fra progresso scientifico, sostenibilità economica per il "sistema salute" e offerta ai pazienti del miglior percorso diagnostico e del miglior trattamento disponibile.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. D'Ambrosio Lettieri L, Dirindin N. Documento conclusivo dell'indagine conoscitiva sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale con particolare riferimento alla garanzia dei principi di universalità, solidarietà ed equità approvato dalla Commissione. Gennaio 2018. https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2889009.pdf
2. Monaci S. L'Italia spende in sanità pubblica meno dei Paesi europei, mentre sale il giro d'affari dei privati. 24 Economia, 13 aprile 2023. https://www.ilsole24ore.com/
3. Documento di Economia e Finanza 2023. Sezione I. Programma di Stabilità. Ministero dell'Economia e delle Finanze, 11 aprile 2023. https://www.dt.mef.gov.it/export/sites/sitodt/modules/documenti_it/analisi_progammazione/documenti_programmatici/def_2023/DEF-2023-Programma-di-Stabilita.pdf
4. Gussoni G, Scaccabarozzi S (a cura di). La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato. Barriere, opportunità ed esperienze. Edizioni Edra, 2021.
5. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al; Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med 2020;382(17):1599-607.

6. FADOI. Manifesto per la Ricerca Clinica. Proposte per Sviluppo, Innovazione, Semplificazione e Qualità. Agosto 2023.
7. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, et al. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments. Eur Resp J 2008;32(4):902-10.
8. Gulli G, Frasson S, Borzì V, et al. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in Internal Medicine: Results from the FADOI-DIAMOND study. Acta Diabetol 2014;51(5):765-70.
9. Gussoni G (Editor). Digital Therapeutics: an opportunity for Italy, and beyond. Tendenze nuove, Numero Speciale 4/2021; pp. 3-8. Passoni Editore.
10. The Lancet. Is digital medicine different? Lancet 2018;392(10142):95.

SOSTENIBILITÀ, RICERCA E CURA DELLE MALATTIE RARE

Bruno Dallapiccola
Direttore scientifico Emerito Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Nel 2010 EURORDIS, l'alleanza europea delle organizzazioni delle Malattie Rare (MR), ha prodotto un documento nel quale ha sintetizzato le ragioni che giustificano la ricerca su queste malattie: una ragione etica e di giustizia sociale, che fa riferimento al principio dell'equità in base al quale nessuno deve essere lasciato indietro; una ragione economica, che identifica la ricerca come un investimento, in quanto i suoi costi sono inferiori rispetto a quelli che si sostengono quando non si fa ricerca; una ragione di opportunità, dato che questa ricerca ha ricadute positive anche sulle malattie comuni e, di conseguenza, identifica le MR come un laboratorio per nuove politiche della salute[1].

Non sorprende perciò che negli ultimi anni siano significativamente aumentati, a livello mondiale, l'attenzione e gli investimenti destinati alla ricerca rivolta alle MR, che si è affermata come un'azione prioritaria declinata in tutti i loro aspetti. Questa tendenza è supportata dai dati raccolti da Orphanet[2], che nel 2022 ha censito in Europa 11.130 progetti scientifici, che hanno riguardato 4.016 MR, con la partecipazione dell'Italia al 10% di questi studi. Altrettanto importanti sono state le sperimentazioni cliniche, complessivamente 4.834, che hanno interessato 1.016 malattie, e pongono il nostro Paese ai vertici mondiali, dato che circa un terzo delle sperimentazioni effettuate in Italia si rivolgono alle MR.

Facendo riferimento ai bisogni delle oltre 10.000 malattie, il Piano Nazione Malattie Rare (PNMR) 2023-2026[3] ha proposto di aumentare la disponibilità dei finanziamenti dedicati a questo tipo di ricerche, un obiettivo ambizioso per un Paese che investe nella ricerca meno dell'1,5% del PIL (Prodotto Interno Lordo). Ha altresì raccomandato che tali dotazioni siano assegnate attraverso procedure competitive e trasparenti, mettendo a sistema le infrastrutture e valorizzando le competenze esistenti, creando sinergie tra le risorse pubbliche e private, e promuovendo la partecipazione attiva dei pazienti nella pianificazione dei progetti. Il Programma nazionale della ricerca sanitaria 2020-2022 (Ministero della Salute), il Programma nazionale per la ricerca 2021-2027 (Ministero dell'Università e della Ricerca) e il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza forniscono gli indirizzi strategici per rendere operative le indicazioni del PNMR, in linea con le altre

iniziative europee e internazionali, come per esempio l'*European Joint Programme on Rare Diseases*[4], impegnato nella creazione di un ecosistema per la ricerca sulle MR basato sul progresso e l'innovazione a beneficio di tutti i pazienti; l'*European Rare Disease Research Coordination and Support Action*[5], che sviluppa un piano strutturale a sostegno delle attività di ricerca delle reti europee di riferimento per le MR (ERNs, *European Reference Networks*); l'*European infrastructure for translational medicine*[6], che favorisce il trasferimento e la trasformazione dei risultati della ricerca in prodotti innovativi per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle malattie; l'infrastruttura ELIXIR[7], che riunisce le risorse europee con l'obiettivo di facilitare la condivisione dei dati, lo scambio di competenze e le migliori pratiche; il progetto RARE 2030[8], che ha delineato le politiche europee per le MR dei prossimi anni, proponendo tra l'altro una serie di azioni specifiche destinate alla ricerca; l'*International Rare Diseases Research Consortium*[9], che promuove la costruzione di una rete di ricercatori, clinici, pazienti, industrie e finanziatori per creare sinergie, ottimizzare le risorse e accelerare la ricerca.

Pur ribadendo l'obiettivo di mantenere un approccio olistico nella ricerca, il PNMR ha individuato tre aree prioritarie: il miglioramento della diagnosi; gli studi di base, applicati e clinici diretti a sviluppare terapie efficaci; l'accompagnamento nel percorso di vita, quando non è disponibile una cura eziologica. Gran parte delle prime due priorità potranno ottenere risposte dalla ricerca genomica e dal sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS). Di fatto, l'80% delle MR ha una base genetica, prevalentemente mendeliana, e il sequenziamento dell'esoma (*Whole Exome Sequencing*, WES) può essere risolutivo in circa il 60% dei Malati Rari Senza Diagnosi (MRSD), mentre il sequenziamento dell'intero genoma (*Whole Genome Sequencing*, WGS), a fronte della più elevata complessità e dei maggiori costi, rispetto al WES, produce al momento un guadagno di diagnosi limitato, dell'ordine dell'1-5%[10]. Si tratta di tecniche che già oggi soddisfano i criteri di costo-efficacia[11], che tuttavia, nonostante le raccomandazioni del Consiglio Superiore di Sanità[12,13], non sono ancora state traferite nei Livelli Essenziali di Assistenza.

La diagnosi è il punto di partenza per una cascata di ulteriori acquisizioni, compresa la stratificazione delle malattie e la delineazione dell'eterogeneità genetica, che riguarda l'8% delle MR mendeliane, e dell'eterogeneità allelica (30% dei geni-malattia). Altrettanto significative sono le ricadute dei risultati ottenuti dall'NGS sulle informazioni che vengono comunicate attraverso la consulenza genetica, in particolare nel caso dei MRSD, in quanto la caratterizzazione molecolare di una condizione clinica consente di comprenderne l'origine, il meccanismo che l'ha causata e di informare il paziente e i suoi familiari sulle caratteristiche della malattia, sulle implicazioni in termini di ricorrenza e sulle possibilità di controllo e prevenzione. Strettamente collegato è l'impatto di queste tecniche sui protocolli di diagnosi e screening prenatale, così come sugli screening genomici neonatali e di popolazione che, implementati in una logica preventiva e predittiva, potranno offrire nuove prospettive per il controllo di molte MR e comuni, attraverso la presa in carico precoce, la somministrazione di farmaci e la modificazione degli stili di vita[14,15]. Infine, la conoscenza del profilo molecolare di una malattia permet-

te, in teoria, di disegnare "medicine di precisione", in grado di curarle o prevenirle, utilizzando approcci che contrastano gli effetti delle mutazioni causali. Si tratta per lo più di piccole molecole, ma anche di proteine, peptidi, anticorpi, oligonucleotidi antisenso, piccoli RNA interferenti e terapie geniche e cellulari[16]. Questi protocolli di precisione possono essere utilizzati su gruppi più o meno ampi di malati rari che condividono difetti molecolari che producono effetti clinici analoghi. Tuttavia, la terapia può essere individualizzata sviluppando farmaci su uno specifico difetto molecolare presente in un singolo paziente (medicina genomica personalizzata). Un problema collegato a queste costose terapie è la loro sostenibilità economica. Per fare fronte a questo aspetto, è stata formulata una ragionevole proposta, che contempla una negoziazione dei prezzi a livello continentale e non dei singoli Stati; la definizione del prezzo basata sul costo sostenuto per la ricerca, lo sviluppo e la produzione, nonché sul valore del farmaco per il paziente e per la sua qualità di vita; la proposta tiene conto del profitto, calcolato sulle dimensioni della popolazione candidabile al trattamento, che perciò dovrebbe aumentare quando la terapia prevede di arruolare un numero limitato di pazienti[17].

In conclusione, gli investimenti internazionali nella ricerca permettono di guardare con un fondato ottimismo al futuro, e suggeriscono che nei prossimi anni sarà superata l'attuale soglia del 5% delle MR che dispongono di un farmaco approvato per la commercializzazione[18], in quanto è atteso un sostanziale aumento del numero dei nuovi farmaci orfani, oggi in media una cinquantina, che ogni anno vengono approvati nel mondo.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. EURORDIS' position on rare disease research. EURORDIS, October 2010. https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/archive/EURORDIS_Rapport_Research_2012.pdf
2. Vibrant Communities. https://www.orha.net
3. Ministero della Salute. Piano Nazione Malattie Rare 2023-2026. https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1683302101.pdf
4. European Joint Programme on Rare Diseases. https://www.ejprarediseases.org
5. European Rare Disease Research Coordination and Support Action. https://erica-rd.eu/
6. European infrastructure for translational medicine. https://eatris.eu/
7. ELIXIR. https://elixir-europe.org/
8. RARE 2030. https://www.rare2030.eu/
9. International Rare Diseases Research Consortium. https://irdirc.org
10. Battke F, Schulte B, Schulze M, Biskup S. The question of WGS's clinical utility remains unanswered. Eur J Hum Genet 2021;29(5):722-23.
11. Nurchis MC, Raspolini GM, Alizadeh AH, et al. Organizational aspects of the implementation and use of Whole Genome Sequencing and Whole Exome Sequencing in the pediatric population in Italy: Results of a survey. J Pers Med 2023;13(6):899-911.
12. Ministero della Salute. Trasferimento delle tecniche Omiche nella pratica clinica. 14 luglio 2020. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3093

13. Ministero della salute. Le priorità del Piano Nazionale della Genomica. 6 aprile 2023. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3311
14. Abu-El-Haija A, Reddi HV, Wand H, et al; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2023;25(5):100803.
15. Green RC, Shah N, Genetti CA, et al; BabySeq Project Team. Actionability of unanticipated monogenic disease risks in newborn genomic screening: Findings from the BabySeq project. Am J Hum Genet 2023;110(7):1034-45.
16. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, et al. Therapies for rare diseases: Therapeutic modalities, progress and challenges ahead. Nat Rev Drug Discov 2020;19(2):93-111.
17. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, et al; Second Workshop on Orphan Drugs participants. Outrageous prices of orphan drugs: A call for collaboration. Lancet 2018;392(10149):791-4.
18. Fermaglich LJ, Miller KL. A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. Orphanet J Rare Dis 2023;18(1):163.

SOSTENIBILITÀ, DIRITTI E SOCIETÀ

LA SOSTENIBILITÀ DELLA SALUTE PLANETARIA

Walter Ricciardi
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

I mondi istituzionale, accademico e industriale continuano a confrontarsi sui temi della sostenibilità ambientale e della salute in senso ampio, ma cominciando adesso a spostare l'attenzione dall'approccio "One Health" a quello "Planetary Health", che parte dal presupposto che i problemi sanitari e la definizione delle politiche pubbliche per affrontarli non possono essere separati dall'attuale emergenza ecologica.

A rendere necessario questo nuovo approccio sono, infatti, le numerose evidenze scientifiche secondo cui i cambiamenti climatici, l'aumento di eventi meteorologici estremi e il riscaldamento del nostro pianeta stanno avendo un profondo e rilevante impatto sulla salute dell'uomo e degli animali.

A livello globale, Paesi, città, Governi e popolazioni sono esposti a rischi significativi correlati al cambiamento climatico, che rappresenta una delle minacce più insidiose che l'umanità è chiamata ora a fronteggiare. Il suo impatto negativo compromette, di fatto, le capacità degli Stati di attuare uno sviluppo sostenibile, mentre l'aumento della temperatura globale, l'innalzamento del livello dei mari, l'acidificazione degli oceani e altre conseguenze del "climate change" stanno mettendo seriamente a repentaglio le zone costiere e i Paesi al di sotto del livello del mare, compresi Paesi meno sviluppati e Stati insulari in via di sviluppo, al punto che la sopravvivenza di molte società e dei sistemi di supporto biologico del pianeta è considerata a rischio.

Si è, quindi, finalmente compresa l'importanza di affrontare in un modo nuovo l'approccio *One Health*. Adottato nel 2010 in partnership tra World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) e World Organisation for Animal Health (WOAH) per "gestire e rispondere ai rischi legati alle zoonosi e ad alcune malattie ad alto impatto", tale approccio *One Health* era stato incentrato soprattutto sulla salute dell'uomo e degli animali domestici e sui sistemi alimentari tralasciando contesti ecologici, socioeconomici, culturali e politici all'interno dei quali la proposta *One Health* oggi deve essere inquadrata.

La salute globale era originariamente collegata a una visione del mondo secondo la quale "le malattie non conoscono confini" e il mondo è caratterizzato da una comunanza di

condizioni per rispondere alle minacce transfrontaliere. Negli ultimi anni, gli studi critici sulla salute globale hanno riacceso preesistenti controversie ideologiche, geopolitiche e metodologiche. Questi studi riuniscono conoscenza, insegnamento, pratica e ricerca su questioni sanitarie che superano i confini geografici nazionali, i loro determinanti sociali e ambientali, nonché possibili soluzioni che richiedono interventi e accordi tra diversi *stakeholders*, inclusi Paesi, Governi, Istituzioni pubbliche e private internazionali.

Dal "Global Report 2022" del *Lancet Countdown*, un progetto internazionale che monitora gli effetti sanitari della crisi climatica sulla base di specifici indicatori, è emerso che i cambiamenti climatici stanno minacciando gli elementi essenziali per la vita umana, come l'aria pulita, l'acqua potabile, l'approvvigionamento alimentare, e rischiano di rovinare i progressi raggiunti nel corso di decenni nella salute globale a causa di fenomeni diretti e indiretti, tra cui gli eventi meteorologici estremi sempre più frequenti, l'interruzione dei sistemi alimentari, l'aumento delle malattie trasmesse da cibo, acqua e vettori.

La pandemia di COVID-19, che ha aggiunto enormi difficoltà allo sviluppo sostenibile globale, paralizzando economie, rinviando prospettive di ripresa, aumentando fame e insicurezza alimentare, ha sottolineato un complesso scenario "sindemico" con emergenze sanitarie e climatiche che hanno interagito determinando un grosso impatto sulla vita dell'uomo. I rischi interconnessi sono strettamente correlati allo sviluppo, con la globalizzazione, del progresso tecnologico, della deforestazione dilagante, della perdita di biodiversità, dello sfruttamento insostenibile di terra, acqua, foreste e oceani e della prevalenza di città malsane.

Per affrontare le sfide legate a questo complesso scenario "sindemico" è necessaria una prospettiva multidimensionale sulla sostenibilità che privilegi la diversità culturale, la solidarietà con il pianeta, i valori etici e l'equità, i diritti, la giustizia e l'autonomia ampliando, possibilmente, i *17 Obiettivi dell'Agenda 2030* che già mirano alla costruzione di un mondo più sano per gli esseri umani e per gli animali, in armonia con l'ambiente e in cui la promozione della salute e del benessere è trasversale a tutti gli ecosistemi sociali ed economici.

Di fatto, è fondamentale analizzare l'interdipendenza tra salute, sviluppo economico, degrado ambientale, governance e diritti umani, facendo luce sulle interazioni tra quadri normativi, azioni collettive e prospettive individuali, cercando di mitigare gli effetti cumulativi e sinergici e l'amplificazione delle condizioni di vulnerabilità.

È fondamentale ribadire che il tema del cambiamento climatico sta diventando sempre più urgente e che le sfide legate alla "salute planetaria" riguardano inevitabilmente il mondo intero: i segnali di alterazione o deterioramento dell'ecosistema devono essere considerati come un allarme da parte di Governi e politici per applicare misure e approcci preventivi per proteggere la salute dell'ambiente e dell'uomo attraverso una gestione a molti livelli.

I Paesi e i sistemi sanitari, a livello europeo e internazionale, sono alle prese con le implicazioni sanitarie, sociali ed economiche del cambiamento climatico ma si muovono ancora, purtroppo, in ordine sparso. Differentemente, per considerare e valorizzare le connessioni tra salute pubblica e cambiamento climatico, è quanto mai urgente la messa in atto di strategie coordinate attraverso la definizione di nuovi trattati, che siano addirittura globali.

Una visione globale e innovativa deve rappresentare la spinta, per molteplici settori, discipline e comunità, a vari livelli della società, a lavorare insieme con la finalità di promuovere il benessere e di affrontare le minacce per la salute e gli ecosistemi, al tempo stesso fronteggiando la necessità comune di acqua pulita, energia e aria, alimenti sicuri e nutrienti, contrastando il cambiamento climatico e contribuendo allo sviluppo sostenibile.

Per la promozione e la tutela di una salute planetaria "sostenibile" un elemento fondamentale è rappresentato dall'innovazione derivante dall'implementazione della digitalizzazione. Infatti, la sostenibilità passa anche dalla semplificazione: la facilità nella raccolta e nell'elaborazione di dati garantisce non soltanto una grande versatilità ed efficienza, ma costituisce anche uno step imprescindibile per risparmiare risorse e quindi per portare la sanità pubblica nella direzione di un sistema integrato e sostenibile. Oggi si dispone della tecnologia adeguata a trasformare la sanità in "sanità digitale", così come è avvenuto in altri settori, tra cui quello dell'informazione. Le criticità ancora da risolvere in ambito sanitario sono legate alla proprietà dei dati e alla loro disponibilità. A tali criticità si sta cercando di fare fronte con approcci molto differenziati tra le diverse aree geografiche del mondo: approcci che privilegiano l'innovazione e il mercato, come quello degli Stati Uniti; approcci basati sul controllo pubblico e sulla proprietà dei dati in mano ai Governi, come quelli di Cina e India; approcci intermedi, come quello europeo, in cui viene promossa e garantita l'innovazione ma, al tempo stesso, la privacy è protetta e la proprietà dei dati rimane ai cittadini. Per quanto riguarda le iniziative promosse in Europa per sfruttare appieno le potenzialità della trasformazione digitale, è importante citare la creazione di uno spazio europeo dei dati sanitari. Tale spazio è stato approvato, finanziato e validato da un punto di vista tecnologico, ma la sua implementazione è legata alla discussione avviata ormai da mesi tra gli Stati membri dell'Unione europea, che riguarda soprattutto l'utilizzo dei dati secondari.

In definitiva, l'approccio "Planetary Health" è un modello che considera la salute come risultato di uno sviluppo armonico e sostenibile dell'essere umano, della natura e dell'ambiente, un approccio che, riconoscendo che la salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi sono interconnesse, promuove l'applicazione di un metodo multidisciplinare, intersettoriale e coordinato per affrontare i rischi potenziali o già esistenti che hanno origine dall'interfaccia tra ambiente-animali-ecosistemi.

Da ultimo ma non per importanza, va sottolineata la necessità di una riflessione collettiva su un percorso praticabile per promuovere i cambiamenti per un futuro più sostenibile, equo e adattivo, colmando i divari rispetto alla salute globale e planetaria.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Bulletin. Activities of the One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP). Annual Report 2021. WOAH. https://bulletin.woah.org/?officiel=08-3-09-2022-2_ohhlep
- The Lancet Microbe. Climate change: Fires, floods, and infectious diseases. Lancet Microbe 2021;2(9):e415.

SOSTENIBILITÀ E DIRITTI

Giuseppe Franco Ferrari
Professore Emerito di Diritto costituzionale, Università L. Bocconi

1. Riflettere sulla sostenibilità della salute dopo gli anni della pandemia globale, giunta in Italia in un contesto non ancora ripresosi dalla crisi economico-finanziaria e che oggi subisce nuovamente gli effetti di turbolenze economiche e geopolitiche, comporta anzitutto una presa in esame del tema dal punto di vista delle risorse, restringendo la categoria della vasta nozione di sostenibilità al suo aspetto economico[1-3].

La sanità moderna, infatti, è sempre stata fondata su profili numerici e finanziari, secondo un processo di razionalizzazione del ruolo dello Stato come principale soggetto di governo e di intervento nel sistema sanitario. In questo contesto è stata e risulta ancora oggi fondamentale per la gestione del sistema la conoscenza, preferibilmente pubblica, dei dati, in forma aggregata e disaggregata. Tale rilievo si può affermare a maggior ragione nel quadro attuale sia per il crescente tecnicismo caratterizzante il settore sia per i penetranti controlli dell'Unione europea in materia di spesa pubblica. Che tale conoscenza sia l'elemento cruciale del *Welfare State* risultava peraltro un punto già ben chiaro alle sue origini. Agli inizi del secolo scorso, quando nel Regno Unito si discuteva sui presupposti per l'attivazione dell'assicurazione a favore dei disoccupati, Winston Churchill, allora Cancelliere dello Scacchiere, contrapponendosi alla tesi di chi intendeva escludere dai beneficiari determinate categorie di soggetti in funzione del loro comportamento, si oppose all'idea di "mixing up moralities with mathematics". In materia di prestazioni assistenziali, infatti, si sarebbero dovute escludere, secondo il futuro Primo Ministro, considerazioni personali a favore di una ricerca di regole che fossero *clear*, *ruthless* e, soprattutto, *mathematical*.

La nozione di sostenibilità, dunque, si innesta inevitabilmente su considerazioni di questo genere, strettamente connesse a dati e cifre.

Per orientarsi in questo ambito, un utile punto di riferimento può essere rappresentato dalla definizione di sostenibilità dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), secondo cui un sistema di finanziamento "*in buona salute*" è tale se "*raccoglie risorse adeguate per la salute, in modo che le persone possano utilizzare i servizi di cui hanno bisogno senza temere un tracollo finanziario o il proprio impoverimento a causa*

delle spese da sostenersi. Fornisce incentivi affinché i fornitori e gli utenti siano efficienti"[4]. La sostenibilità del sistema, dunque, è legata anche per l'OMS a considerazioni di natura strettamente economica. È dunque all'interno di questo contesto, dove si incrociano tutela dei diritti e quadro economico, che si proporranno alcune brevi osservazioni per una discussione sulla situazione italiana attuale.

2. Qualche dato generale può essere utile ai fini di quantificare le dimensioni del tema affrontato[5]. Secondo i conteggi effettuati dall'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico), l'Italia ha speso nel 2022 una percentuale pari al 9% del suo PIL (Prodotto Interno Lordo) in materia sanitaria. Il dato è in significativo calo rispetto al 9,4% del 2021 e al 9,6% del 2020, anno dello scoppio della pandemia e occasione di un aumento sostenuto della spesa sanitaria rispetto al periodo pre-pandemico (8,7% nel 2019)[6]. La componente pubblica di questa spesa è anch'essa in calo dal 2020, allorché raggiunse la quota del 7,3% del PIL, per poi passare al 7,1% del 2021 fino al 6,8% del 2022.

Il confronto con altri ordinamenti dell'Unione paragonabili all'Italia non è, come risaputo, favorevole al nostro Paese: per il 2022 Francia (11,9%), Germania (12,7%), Spagna (10,5%) hanno superato anche di vari punti la spesa italiana complessiva. Così anche sotto il profilo della sola componente pubblica, sempre relativa al 2022: Francia (10,1%), Germania (10,9%) e Spagna (7,4%).

Ebbene, tale quadro deve essere messo a confronto con i fabbisogni previsti e le spese stimate. Secondo l'ultimo DEF (Documento di Economia e Finanza), dell'aprile 2023[7], si prevede che il livello di finanziamento sarà di 136,043 miliardi per il 2023, 132,737 miliardi per il 2024 e 135,034 miliardi per il 2025. L'evidente calo previsto va considerato assieme alle previsioni relative al PIL che, sempre secondo le stime prese in considerazione dal DEF, è considerato in crescita negli anni a venire. La dinamica significa che il rapporto tra spesa sanitaria e PIL è destinato, almeno per la parte pubblica, a diminuire ulteriormente, nonostante l'evidenza di un sottofinanziamento del Servizio Sanitario Nazionale.

Ulteriori elementi di riflessione giungono anche dalle indicazioni internazionali. Secondo un recente Rapporto dell'OCSE, "Ready for the Next Crisis? Investing in Health System Resilience", del febbraio 2023[8], un adeguato investimento per fronteggiare future crisi sanitarie dovrebbe portare la spesa sanitaria, in rapporto al PIL, al 10,1%. L'andamento della spesa italiana, come sopra evidenziato, sembra invece orientato in direzione opposta, col rischio di dover incorrere poi, a fronte di possibili scenari futuri di crisi, in spese superiori rispetto a quelle che si sarebbero sostenute con adeguati investimenti di natura preventiva, maggiormente razionali.

La dimensione della tutela della salute pubblica e individuale, che gode della tutela costituzionale, si trova dunque a confrontarsi con previsioni sì a carattere matematico, come quelle del DEF, ma di natura problematica perché non adeguate agli effettivi bisogni della popolazione.

3. A riprova di quanto sopra affermato, e della stretta correlazione tra welfare sanitario e uso, o abuso si potrebbe persino dire, dei dati, stanno le vicende legate al cosiddetto "payback sanitario", sia sotto il profilo della spesa farmaceutica sia sotto quello più recente dei dispositivi medici (introdotto dall'articolo 9 ter del Decreto Legge n. 78/2015, convertito con Legge n. 125/2015, e con obblighi di versamento delle aziende fornitrici introdotti dal Decreto Legge n. 115/2022, convertito con Legge n. 142/2022). In sostanza, come ampiamente noto, proprio dopo aver stanziato percentuali di PIL inferiori ad altri ordinamenti, nella consapevolezza della loro insufficienza rispetto alle effettive necessità della popolazione, l'ordinamento ha imposto arbitrarie operazioni, di natura matematica, a carico delle aziende fornitrici, come avvenuto per i dispositivi medici a seguito del Decreto Ministeriale 6 luglio 2022, di certificazione del superamento del tetto di spesa a livello nazionale e regionale per gli anni 2015-2018. Questo meccanismo ha portato poi a ulteriori discutibili divisioni matematiche, come quella di cui all'articolo 8 del Decreto Legge n. 34/2023 (convertito con Legge n. 56/2023). Istituendo un fondo statale per il ripiano della spesa, definito nella misura del 52% degli importi certificati, è stata prevista la corrispondente possibilità per le aziende fornitrici di superare, tramite una forma di transazione *ex lege*, i contenziosi avviati versando il 48% residuo.

   In sostanza è stato richiesto *ex post* alle aziende del settore di intervenire con risorse proprie, generando quindi in potenza perdite consistenti (a fronte del calcolo degli utili eseguito al momento di presentare le proprie offerte), dopo che queste stesse realtà produttive e commerciali avevano prestato servizi e forniture molto spesso sulla base di procedure di gara aggiudicate secondo il criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa. È chiaro che non può essere questo il modello di azione dell'intervento pubblico in materia sanitaria.

In conclusione, quindi, la via italiana alla sostenibilità della salute, come risulta dai cenni sopra svolti, si trova di fronte a passaggi non sempre promettenti, nei quali il ricorso all'utilizzo dei dati da parte dei soggetti pubblici non ha determinato, di per sé, un loro impiego razionale, come invece si auspica che possa avvenire nel prossimo periodo, allorché le ragioni del diritto alla salute e dell'attività di impresa continueranno a esigere tutela da parte dell'ordinamento.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Kjærgård B, Land B, Bransholm Pedersen K. Health and sustainability. Health Promot Int 2013;29(3):558-68.
2. Liaropoulos L, Goranitis I. Health care financing and the sustainability of health systems. in Int J Equity Health 2015;14:80.
3. Gostin LO, Monahan JT, Kaldor J, et al. The legal determinants of health: Harnessing the power of law for global health and sustainable development. Lancet 2019;393(10183):1857-1910.
4. WHO. Everybody's business. Strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action. Ginevra, 2007. https://apps.who.int/iris/handle/10665/43918
5. da Empoli S, Mazzoni E. Il quadro economico. In: Ferrari GF (a cura di). Osservatorio del farmaco 2023. Egea, Milano 2023; pp. 165 e ss.
6. Dati consultati il 17 luglio 2023 dal portale https://stats.oecd.org/
7. Documento di Economia e Finanza 2023. Sezione I. Programma di Stabilità. https://www.dt.mef.gov.it/export/sites/sitodt/modules/documenti_it/analisi_progammazione/documenti_programmatici/def_2023/DEF-2023-Programma-di-Stabilita.pdf
8. OECD. Ready for the Next Crisis? Investing in Health System Resilience. February 23, 2023. https://www.oecd.org/health/ready-for-the-next-crisis-investing-in-health-system-resilience-1e53cf80-en.htm

SOSTENIBILITÀ E RELAZIONI UMANE

Gabriella Pravettoni
Università degli Studi di Milano

LA MEDICINA NELL'EPOCA DELLA SALUTE SOSTENIBILE

La "sostenibilità" nell'ambito della salute si riferisce alla capacità di un sistema o di un'organizzazione sanitaria di soddisfare i bisogni attuali di una popolazione e delle generazioni future. Si tratta di trovare un delicato equilibrio tra l'erogazione di servizi sanitari di alta qualità, una efficace gestione dei costi e la tutela delle risorse ambientali e sociali.

Un "sistema sanitario sostenibile" si fa quindi garante di un accesso equo alle cure essenziali, indipendentemente dallo stato socioeconomico e dalla localizzazione geografica dei singoli cittadini. Molti sistemi sanitari stanno infatti passando a un'assistenza "basata sul valore", in cui l'attenzione è rivolta al miglioramento dei risultati per i pazienti e alla riduzione dei costi, rispecchiando così i valori della sostenibilità[1].

Preoccuparsi di come concretamente raggiungere tali standard è oggi più che mai necessario. Negli ultimi decenni, il sistema sanitario mondiale ha compiuto significativi cambiamenti che hanno portato a un approccio di cura più complesso e maggiormente centrato sul paziente.

Da un lato, il modello biopsicosociale ha favorito una nuova concezione del concetto di salute, nel quale quest'ultima è vista come l'insieme di più elementi biologici, psicologici e sociali[2], determinando il superamento del modello biomedico e portando all'adozione di un approccio alle cure olistico che considera gli aspetti mentali alla stregua dei sintomi fisici.

Parallelamente, i cambiamenti demografici, compreso l'invecchiamento della popolazione e l'aumento delle malattie croniche, hanno posto nuove sfide ai sistemi sanitari, che si trovano a dover gestire condizioni di salute sempre più complesse. Dall'altro lato, il rapido sviluppo delle nuove tecnologie e i progressi della scienza medica nel suo insieme hanno rivoluzionato l'assistenza sanitaria stessa: sofisticati strumenti diagnostici, apparecchiature di *imaging*, cartelle cliniche elettroniche, telemedicina, dispositivi indossabili e applicazioni mobili per la salute hanno consentito il raggiungimento di traguardi importanti, come per esempio, una migliore e più precoce capacità di diagno-

si, trattamenti sempre più costruiti sulla "persona" in funzione delle sue caratteristiche (fisiche, biologiche e genetiche) e un monitoraggio continuo dei pazienti, anche quando sono all'esterno del *setting* ospedaliero.

I cambiamenti richiesti dall'introduzione del "modello biopsicosociale", dall'avvento della "medicina di precisione" e dalla "trasformazione tecnologica" richiedono una partecipazione sempre attiva del paziente all'intera filiera della salute (dalla promozione e prevenzione della salute alla cura della malattia). Tale evoluzione, concettuale e operativa, porta con sé la necessità di un approccio fondato su una stretta collaborazione tra operatore sanitario e paziente; diventa dunque prioritario ripensare la salute in termini di relazioni, come strumento mediante il quale costruire le scelte e i comportamenti di salute e che rendono un sistema di cura sostenibile.

LA RELAZIONE DI CURA COME STRUMENTO DI SALUTE

La "relazione umana", ancor prima che di cura, è parte fondante dell'individuo stesso in quanto animale sociale. La relazione con l'altro si basa sulla condivisione di pensieri ed emozioni che abitano la mente e, al contempo, permette l'esplorazione di "nuove prospettive". Tale scambio risulta più profondo e soddisfacente quando entra in campo l'empatia, che costruisce una via per la comprensione più profonda del mondo dell'altro. Stabilire relazioni umane autentiche agevola la costruzione di uno spazio sicuro in cui le persone possono esprimere le proprie emozioni e le proprie vulnerabilità.

Modelli di relazione sani sono fattori decisivi per il benessere individuale e collettivo. Una grossa mole di studi condotti negli ultimi cinquant'anni, nell'ambito della psicologia della salute, ha evidenziato come avere relazioni positive e solidali con gli altri sia associato a un migliore benessere mentale, a una migliore salute fisica e a un maggiore senso di appartenenza e accettazione. Non solo, avere relazioni costruttive e qualitativamente soddisfacenti influenza anche le scelte individuali e i conseguenti comportamenti, per esempio, nell'ambito della prevenzione. Di fatto, questo tipo di relazioni sembrano favorire uno stile di vita sano e più sostenibile per sé stesso e per gli altri.

Proprio per queste ragioni, in ambito medico la relazione è uno dei parametri principali utilizzati per definire la qualità delle cure erogate da un'organizzazione sanitaria e la soddisfazione del paziente stesso[3]. Alla luce di quanto detto, la relazione tra operatore e paziente assume dunque un ruolo importante nella promozione di un sistema della salute sostenibile.

UN MODELLO DI CURA SOSTENIBILE BASATO SULLA RELAZIONE

All'interno di questo nuovo quadro di crescente complessità che sta caratterizzando la medicina e alla luce dell'importanza degli aspetti relazionali che possono contribuire alla costruzione della salute dell'individuo, intesa come equilibrio tra differenti sistemi di funzionamento[2], è necessario individuare gli elementi centrali che contribuiscono a definire una "relazione di cura sostenibile", tra operatore sanitario e paziente.

La sostenibilità relazionale nelle cure dovrebbe basarsi sul riconoscimento dell'universalità dell'individuo, come portatore di bisogni unici e specifici, e che sappia rispondere a tali bisogni in modo efficace. Recenti evidenze suggeriscono che nei prossimi anni i "modelli sostenibili" di successo saranno proprio quelli in cui le relazioni umane sono considerate di importanza centrale[4].

Gli elementi di una relazione di cura che contribuiscono a definirla come un *modello sostenibile di relazione* possono essere sintetizzati in quattro grandi dimensioni tra loro collegate.

La prima dimensione riguarda gli aspetti comunicativi, che rappresentano il principio primo di costituzione di una qualsiasi relazione umana. Il contenuto di un messaggio è solo una parte della comunicazione, a fianco a esso c'è anche il modo che viene usato per trasmetterlo, che determina non solo la comprensione del contenuto medesimo e come il ricevente interpreta ciò che gli viene comunicato, ma definisce la costruzione della relazione.

Affinché una buona relazione di cura si possa realizzare è dunque necessario un modello di *comunicazione efficace*, ovvero, non un semplice trasferimento di informazioni da un individuo a un altro, dall'operatore sanitario al paziente, ma una costruzione condivisa di conoscenze e significati, la creazione di un terreno comune sul quale costruire il proprio percorso di salute[5]. Affinché questo avvenga è importante riconoscere che entrambi i partecipanti allo scambio comunicativo possono avere rappresentazioni differenti della stessa realtà. Questo dipende, da un lato, dai meccanismi di funzionamento che contraddistinguono e caratterizzano la mente dell'essere umano; dall'altro, dalle loro conoscenze pregresse, dalle loro esperienze passate, dalle emozioni che stanno vivendo, dai bisogni e valori, nonché dalle differenze culturali.

Una buona comunicazione è il prerequisito costituente della seconda dimensione di un modello di relazione sostenibile, ovvero, la *fiducia*. È indispensabile avere un certo grado di fiducia per creare un clima in cui la comunicazione possa nascere e, allo stesso tempo, una comunicazione efficace permette la creazione di un rapporto fiduciario. Proprio per la loro centralità, fiducia e comunicazione sono entrambe misure della qualità dei servizi sanitari stessi[6].

La fiducia è quell'elemento cardine che permette al paziente di affidarsi all'operatore sanitario per la cura della propria salute. La fiducia ha una doppia veste nell'ambito della salute: fiducia verso l'organizzazione sanitaria e fiducia interpersonale, ed entrambe sono essenziali per la definizione di una relazione di cura che sia solida.

La creazione di una relazione fiduciaria consente al paziente di sviluppare *autonomia* e *collaborazione*, terza dimensione centrale per una relazione di cura sostenibile. In altre parole, la creazione di un rapporto di collaborazione vede il medico e il paziente lavorare insieme per un fine comune, in cui l'autonomia del paziente, agente attivo delle proprie scelte di salute e di cura, è preservata e promossa.

La quarta dimensione riguarda la partecipazione del paziente al proprio percorso terapeutico, attraverso una "scelta condivisa" (*shared decision-making*). La scelta condivisa è

quel processo attraverso cui le preferenze del paziente sono integrate nella decisione clinica e la guidano, sia essa di cura della malattia, di prevenzione o promozione della salute.

La scelta condivisa è uno strumento centrale della medicina, perché essa garantisce non solo un miglioramento importante degli *outcome*s clinici (e.g., una migliore aderenza ai trattamenti prescritti), ma aumenta anche il benessere psicoemotivo e la qualità di vita del paziente, che diventa – grazie alla collaborazione con l'operatore – capace di sviluppare una maggiore consapevolezza rispetto alle proprie preferenze, creando così un senso di responsabilità condivisa.

In questo modo è possibile realizzare concretamente un modello assistenziale centrato sul paziente in cui le preferenze, i bisogni e i valori individuali di quest'ultimo siano integrati. A beneficiare dell'implementazione di una scelta condivisa non è solamente il paziente, ma anche l'operatore stesso nel quale si osserva, per esempio, una riduzione del carico emotivo e dell'affaticamento collegato alla relazione.

Concludendo, la creazione di una nuova "cultura della cura" all'interno delle organizzazioni sanitarie che si fondi su una relazione medico-paziente sostenibile, permetterà la creazione di un "capitale umano" sul quale costruire un sistema della salute sostenibile.

La sostenibilità applicata alla salute non può prescindere dalla creazione di una rete di relazioni, perché è attraverso di esse che si crea la capacità di un sistema di soddisfare i bisogni di una popolazione e delle generazioni future, garantendo il superamento delle disuguaglianze nell'accesso alle cure.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med 2010;363(26):2477-81.
2. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. Science 1977;196(4286):129-36.
3. Ricci Bitti PE, Gremigni P (a cura di). Psicologia della salute. Modelli teorici e contesti applicativi. Carocci Editore, 2013.
4. Eggleton K, Bui N, Goodyear-Smith F. Disruption to the doctor–patient relationship in primary care: A qualitative study. BJGP Open 2022;6(4):BJGPO.2022.0039.
5. Watzlawick P, Beavin JH, Jackson DD. Pragmatica della comunicazione umana. Studio dei modelli interattivi, delle patologie e dei paradossi. Astrolabio, Roma 1971.
6. Chandra S, Mohammadnezhad M, Ward P. Trust and communication in a doctor–patient relationship: A literature review. J Healthc Commun 2018;3(3):36.

SOSTENIBILITÀ, ACCESSO ALLE CURE E PREZZO DEI FARMACI

Stefano Vella
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

PREMESSA

Il tema della correlazione tra accesso alle cure e prezzo dei medicinali in un contesto di sostenibilità finanziaria per i sistemi sanitari e per le imprese è certamente rilevante e urgente, ed esige quindi una riflessione sugli strumenti disponibili e su quelli ipotetici, ed è proprio questa la prospettiva che sarà adottata nei paragrafi che seguono.

Come è noto, infatti, l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) non implica che tutti i pazienti abbiano immediatamente accesso alla terapia, che può dipendere da diversi fattori, quali la decisione delle aziende farmaceutiche di commercializzare o meno quel farmaco in un determinato Paese, l'accettazione del rimborso da parte dei Sistemi Sanitari Nazionali (o da parte delle strutture assicurative, prevalenti in alcuni Paesi) e la possibilità per il paziente di pagare i costi non coperti dal sistema sanitario.

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

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

Occorre quindi interrogarsi su come risolvere questo dilemma e, a questo proposito, il tema dell'accesso ai medicinali è di grande interesse anche per l'Organizzazione per la

Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), che ha pubblicato numerosi documenti sull'accesso all'innovazione farmaceutica, con uno sguardo a 360 gradi che ovviamente riguarda in generale i Paesi membri di questa organizzazione internazionale.

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

La R&S farmaceutica è rischiosa, costosa e richiede tempo e, sebbene il contributo del settore pubblico sia significativo, gran parte dei rischi e dei costi sono sostenuti da imprese e investitori privati. Lo sviluppo di un nuovo farmaco richiede in media dieci-quindici anni e un farmaco che entra in Fase I di sperimentazione clinica ha probabilità di essere approvato per la commercializzazione dal 7% al 45%, a seconda del tipo di medicinale e del processo autorizzativo.

La produttività della R&S farmaceutica, misurata come importo speso per ogni farmaco approvato, è diminuita, come in altri settori ad alta intensità di ricerca, in parte perché "le idee sono più difficili da trovare" e solo una minoranza dei farmaci approvati ottiene un successo dal punto di vista commerciale.

EQUITÀ DI ACCESSO: QUALI STRUMENTI?

In questo contesto, una corretta gestione della spesa farmaceutica può assicurare un rapporto qualità-prezzo sostenibile per i sistemi sanitari. Infatti, molti farmaci relativamente poco costosi ritardano o prevengono le complicazioni delle malattie e riducono il ricorso a servizi sanitari costosi, creando risorse per l'innovazione terapeutica. Tuttavia, l'accesso sostenibile ai farmaci innovativi è fonte di crescente preoccupazione, e i prezzi elevati di molti nuovi farmaci stanno conquistando le prime pagine dei media, come accadde circa trent'anni fa in occasione dell'introduzione di nuovi trattamenti per l'HIV (*Human Immunodeficiency Virus)*.

Indubbiamente, tra i Paesi ad alto reddito, la situazione italiana rischia di essere vieppiù problematica, considerando che la spesa farmaceutica pubblica pro capite in Italia è tra le più basse in Europa, di circa il 20% inferiore alla media UE e anche questo aspetto, così come il sistema del payback, riduce di fatto l'attrattività del nostro Paese. Inoltre, la duplicazione dei meccanismi di accesso a livello nazionale (in media ~14 mesi) e regionale (4-16 mesi, in media 10) porta a tempi di approvazione più che doppi rispetto agli altri Paesi della UE (Italia più 24 mesi, contro gli 11 mesi di media nella UE e gli appena 4 mesi in Germania). Il sistema dei Prontuari regionali ritarda infatti i tempi di accesso e causa discriminazioni di accesso tra le Regioni (da 4 a 16 mesi di ritardo

dall'approvazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco) e un significativo divario rispetto a Paesi come la Germania.

Alla luce dell'esperienza italiana, ma non solo, occorre quindi trovare delle soluzioni che possano migliorare il funzionamento del sistema a beneficio di tutti gli interessati e, in questo senso, è certamente necessario ottimizzare il valore della spesa per i farmaci, perseguendo l'obiettivo generale di garantire che si ottenga il massimo vantaggio dalla spesa effettuata. Ciò potrebbe comportare la riduzione (o il contenimento) della spesa per i prodotti a basso valore e/o l'aumento di quella per i prodotti ad alto valore; potrebbe significare, inoltre, un'eventuale riduzione dei prezzi (per garantire un livello desiderato di efficacia dei costi) o la variazione dei metodi di pagamento; oppure, ancora, potrebbe comportare il cambiamento delle modalità di impiego di alcuni prodotti all'interno del sistema sanitario. Se da un lato può essere interesse dei *payers* premiare esplicitamente l'innovazione per incoraggiare ulteriori ed efficaci investimenti privati in R&S, dall'altro può essere utile inviare chiari segnali per orientare gli investimenti verso i tipi di innovazione che riflettono le loro priorità.

Inoltre, è indispensabile garantire l'accesso nei Paesi a un livello di reddito più modesto e, a questo fine, il modo più efficace per garantire anche a essi l'accesso ai trattamenti innovativi è quello di applicare prezzi differenziati (o graduali); per i Paesi ad alto reddito possono essere invece opportuni l'armonizzazione dei requisiti normativi e il riconoscimento reciproco, con possibile riduzione del numero e dei costi delle sperimentazioni cliniche.

D'altra parte, è altrettanto indispensabile accelerare l'accesso al mercato per i farmaci con benefici potenziali significativi, valutando a questo scopo l'esperienza della FDA (Food and Drug Administration) statunitense e di EMA (European Medicines Agency), che hanno già attuato percorsi differenziati di approvazione per accelerare l'accesso al mercato di trattamenti per esigenze mediche non soddisfatte.

Inoltre, molti Paesi utilizzano l'HTA (*Health Technology Assessment*) per prendere decisioni relative alla copertura e ai prezzi dei farmaci. I Paesi OCSE hanno capacità molto diverse in una materia complessa come l'HTA e ciò genera anche la duplicazione degli sforzi, evidenziando l'opportunità di promuovere la cooperazione internazionale, anche se probabilmente ciò può essere fattibile solo a livello regionale e tra Paesi con standard e modelli di cura simili. Una maggiore integrazione dell'HTA (o una valutazione congiunta) può essere prevista per le valutazioni cliniche, ma è molto più problematica per le valutazioni economiche e richiede che i Paesi partecipanti condividano standard di cura simili (per garantire la scelta appropriata del comparatore). Ciò significa anche che le agenzie nazionali devono concordare i metodi e i parametri per l'HTA, e si richiede quindi un accordo tra le agenzie di HTA sui metodi e gli approcci da utilizzare. Un segnale in questa direzione è individuabile nel Regolamento UE 2021/2282, che entrerà in vigore per diverse tipologie di medicinali a partire dal 2025: la normativa in questione si fonda sulla volontà degli Stati europei di ridurre i costi amministrativi per le agenzie regolatorie e i costi di conformità per i produttori, accelerando così l'accesso

alle cure, anche se la valutazione degli aspetti economici dell'HTA non può che avvenire a livello nazionale, sulla base dei dati locali relativi all'onere della malattia, all'utilizzo delle risorse, ai modelli e ai costi dell'assistenza.

Anche l'attività di *Horizon Scanning*, a cui diversi Paesi si sono dedicati per prepararsi meglio al lancio sul mercato e all'adozione di nuove tecnologie, potrebbe contribuire a migliorare i metodi e la condivisione delle informazioni sui medicinali oggetto di R&S, rafforzando inoltre la conoscenza delle date di scadenza dell'esclusività di mercato, valorizzando a tal fine possibili collaborazioni a livello internazionale.

SOSTENIBILITÀ E CONCORRENZA

Non si può poi trascurare che la cooperazione nella negoziazione dei prezzi, nei contratti o negli appalti potrebbe aumentare il potere contrattuale degli acquirenti, migliorare la concorrenza tra i venditori e imporre una maggiore disciplina nei processi di negoziazione e determinazione dei prezzi, migliorando le informazioni a disposizione degli acquirenti. L'idea è quella di ridurre i costi di transazione nella determinazione dei prezzi e/o nella valutazione dei benefici, uniformando i criteri di valutazione delle prestazioni delle nuove tecnologie nella pratica ordinaria al fine di consentire la definizione delle linee guida per la pratica clinica, aumentando così l'efficienza e il valore della spesa farmaceutica.

Con specifico riferimento alla promozione della concorrenza nei mercati *on-patent*, essa viene talora perseguita nei Paesi dove operano assicurazioni sanitarie o i gestori dei servizi farmaceutici in concorrenza attraverso la gestione dei Prontuari: in questo caso, le concessioni sui prezzi da parte delle aziende farmaceutiche sono negoziate in cambio di uno "status preferenziale" nei loro Prontuari. Una simile opzione non è però praticabile nei sistemi sanitari in cui la spesa sanitaria è a carico dello Stato e l'acquisto avviene tramite gare, che devono mirare all'acquisto di tutti i medicinali che il medico può prescrivere in modo responsabile, sulla base delle esigenze cliniche dei pazienti.

Per quanto concerne invece i medicinali non coperti da brevetto, essi possono consentire risparmi senza perdita di benefici per i pazienti, avvicinando i prezzi ai costi marginali di produzione e aumentando la penetrazione di generici e biosimilari nel mercato. Diverse politiche possono promuovere l'adozione di generici e biosimilari, per esempio incoraggiando l'ingresso di nuovi fornitori al momento della perdita dell'esclusività dei farmaci *originator*, snellendo l'approvazione alla commercializzazione, incoraggiando la prescrizione da parte del medico di nomi non proprietari internazionali (*International Non-Proprietary Name*, INN), rafforzando il ruolo dei farmacisti e educando i pazienti, ma senza penalizzare la libertà prescrittiva dei medici. In questo ambito, occorre tenere conto del rapporto con i diritti di proprietà intellettuale, coniugando l'innovazione, l'accesso e l'accessibilità economica dei medicinali in tutta la UE, favorendo l'accesso ai medicinali generici e biosimilari anche tramite meccanismi di intercambiabilità e l'esenzione di tipo "Bolar".

Inoltre, la concorrenza sui prezzi può essere favorita da adeguati meccanismi di approvvigionamento, a condizione che in ogni segmento di mercato operino più produttori. I meccanismi per influenzare i prezzi dei generici potrebbero utilizzare processi competitivi, come le gare d'appalto, che mirano a bilanciare i risparmi a breve e a lungo termine, a sostenere la concorrenza e a impedire ai produttori di acquisire una posizione dominante sul mercato, che potrebbe portare a prezzi più alti o a carenze nel lungo periodo. Gli accordi di fornitura unica dovrebbero essere evitati, in quanto possono portare all'uscita dal mercato dei fornitori, mettendo a rischio la sicurezza delle forniture e creando monopoli che potrebbero aumentare i prezzi nel lungo periodo. Sotto questo profilo, appare utile lo strumento degli accordi quadro previsto dalla normativa italiana.

NUOVE METODOLOGIE DI NEGOZIAZIONE E DI PREZZO

Al fine di conciliare l'innovazione farmaceutica e l'accesso ai medicinali si potrebbero valutare i pagamenti integrati per gli episodi di cura, per esempio in oncologia, e cioè la possibilità di un pagamento unico, basato sui costi previsti di un pacchetto di servizi utilizzati per un episodio di cura clinicamente definito. Si tratta di definire standard di qualità appropriati, che potrebbero essere utilizzati per incentivare i fornitori a utilizzare il trattamento più efficace dal punto di vista dei costi per una determinata patologia e per negoziare i prezzi di acquisto con le aziende.

In questo contesto, meccanismi di pagamento *bundled*, associati al monitoraggio della qualità e degli esiti, è importante, potrebbero garantire che i pazienti non ricevano cure inferiori agli standard sia per collegare i pagamenti al valore. Tali metodologie sono in fase di sperimentazione in oncologia negli Stati Uniti e i dati preliminari suggeriscono che offrono un'opzione per aumentare l'efficienza e la qualità delle cure oncologiche, oltre a ridurne i costi, anche se deve essere considerata in modo completo, perché il vantaggio in termini di efficienza e qualità delle cure non comporta necessariamente un risparmio sui costi dei farmaci.

A questo proposito, non si può prescindere dalla definizione di criteri espliciti per la copertura e la determinazione dei prezzi, considerando che la disponibilità a pagare per un determinato farmaco può legittimamente variare da un Paese all'altro e da un'area terapeutica all'altra (per esempio, una maggiore disponibilità a pagare per le malattie gravi o rare) e che le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso dei medicinali sono di competenza degli Stati membri. I criteri considerati potrebbero includere non solo il rapporto costo-efficacia (per riflettere il valore), ma anche l'impatto sul bilancio e aspetti di equità, consentendo altresì agli sviluppatori di conoscere in anticipo il livello di remunerazione che possono attendersi dai *payers*.

Nel determinare la "disponibilità a pagare in base al valore", i Paesi dovrebbero anche valutare i benefici che un nuovo farmaco può generare sulla spesa per altri interventi o servizi sanitari – in particolare quando tali servizi sanitari sono finanziati dalla stessa fonte di reddito. La determinazione dei prezzi basata sul valore è interessante in quanto consente all'industria di essere ricompensata per lo sviluppo di farmaci più efficaci

e garantisce che lo sviluppo di farmaci a basso valore non sia sovracompensato. Un processo basato su regole per prendere decisioni sulla copertura e sui prezzi potrebbe anche prevedere meccanismi di risoluzione quando le negoziazioni non raggiungono un accordo, e in questo senso è utile l'esperienza italiana, che prevede una rinegoziazione su base biennale.

Il principio generale della determinazione dei prezzi farmaceutici dovrebbe essere quello di premiare il valore, e regole specifiche dovrebbero limitare il rischio di eccessiva pressione sulla spesa farmaceutica. Per esempio, i *payers* potrebbero proporre un budget massimo per medicinale e negoziare con l'azienda per soddisfare con tale importo tutti i bisogni clinici correlati a tale terapia (come è avvenuto in Australia con i trattamenti per l'epatite C, per esempio). Potrebbero anche proporre che i pagamenti siano scaglionati su più anni, per tenere conto dei vincoli del ciclo di bilancio. Tali politiche non pregiudicano la necessità di ricompensare adeguatamente l'innovazione, poiché in questi casi i rendimenti totali possono essere ancora molto elevati. Tuttavia, determinando in anticipo l'entità e lo scaglionamento di grandi spese, si fornisce maggiore certezza sia ai produttori sia ai *payers*. Analogamente, sarebbe opportuno sottrarre la spesa delle terapie avanzate all'ordinario calcolo dell'assistenza farmaceutica, e qualificarlo piuttosto come un investimento da spalmare in un arco temporale pluriennale.

Occorre poi ottimizzare l'uso degli accordi di ingresso gestito (*Managed Entry Agreements*, MEA), quali per esempio i contratti di *payment by result*, presenti in molti Paesi, superando la difficoltà nella misurazione dei risultati e alti costi amministrativi. A questo scopo, sarebbe opportuno limitarsi ai prodotti la cui efficacia o il cui rapporto costo-efficacia sono altamente incerti al momento del lancio e possono essere accertati tramite RWE (*Real-World Evidence*). I dati raccolti di routine potrebbero infatti essere utilizzati anche per misurare le prestazioni in alcuni MEA, riducendo così i costi amministrativi. Si tratta di un'area in cui altri progressi gestionali del sistema sanitario – per esempio l'uso delle TIC (Tecnologie delle Informazioni e delle Comunicazioni) e l'accesso ai dati per la governance del sistema sanitario – possono contribuire a migliorare l'efficacia del sistema farmaceutico. Gli esiti potrebbero così essere meglio definiti e misurati, e i risultati condivisi con la comunità scientifica, i prescrittori e i pazienti. Su questi presupposti si potrebbe, per esempio, ipotizzare la definizione di prezzi di rimborso inizialmente più bassi o di pagamenti parziali, con aumenti di prezzo o pagamenti aggiuntivi se e quando le prove dimostrano che sono stati raggiunti obiettivi di performance predefiniti. Tali accordi hanno il potenziale per aumentare la base di conoscenze sui farmaci e per garantire che i *payers* paghino per il valore. Tuttavia, non dovrebbero sostituire gli studi di controllo randomizzati come fonte primaria di prove da cui valutare l'efficacia, l'efficienza e il rapporto costo-efficacia.

Anche gli incentivi pubblici mirati allo sviluppo di prodotti dovrebbero essere oggetto di riflessione, in modo da valorizzare quelli che rispondono realmente a esigenze mediche insoddisfatte. Il settore pubblico contribuisce già al finanziamento della R&S mediante vari meccanismi (crediti d'imposta, finanziamento diretto della ricerca di base o

delle sperimentazioni cliniche, partenariati pubblico-privato e partenariati per lo sviluppo dei prodotti). In aggiunta, però, potrebbe dare priorità agli investimenti nella ricerca che non sono attraenti per il settore privato e, qualora, l'incentivo pubblico dovesse contribuire significativamente allo sviluppo di prodotti specifici, le imprese potrebbero ottenere licenze volontarie o l'acquisto di brevetti e garantire poi l'ammissione a prezzi accessibili ai medicinali. Il ripensamento dovrebbe anche coinvolgere le politiche sui farmaci orfani per indirizzare meglio le aree di bisogno medico insoddisfatto, tenendo conto che il numero di farmaci e indicazioni disponibili per il trattamento delle malattie rare è aumentato nel tempo e la designazione di farmaco orfano (con i vantaggi che ne derivano) viene talvolta concessa a prodotti con molteplici altre indicazioni che generano ricavi da "blockbuster".

Allo stesso tempo, i vantaggi accordati ai farmaci orfani spesso hanno un costo per i contribuenti, grazie a tasse di valutazione ridotte o assenti, crediti d'imposta ed estensioni dell'esclusiva di mercato in alcuni Paesi, e dunque può essere utile valutare se le attuali politiche sui farmaci orfani stiano fornendo i giusti incentivi e risultati e considerare opzioni alternative, coerenti con le finalità originarie degli incentivi.

D'altra parte, si potrebbero elaborare meccanismi di cooperazione internazionale per la negoziazione congiunta dei prezzi, così come può essere consigliabile incrementare i loro livelli di trasparenza, provando a misurare quale sia il reale valore aggiunto degli accordi riservati tra l'industria e i *payers* pubblici e privati, nella misura in cui i prezzi di listino elevati fungono da ancoraggio in tutte le negoziazioni sui prezzi, e in presenza di sconti confidenziali il *benchmarking* internazionale può essere problematico. Peraltro, la piena trasparenza potrebbe essere difficile da conciliare con i prezzi differenziati nei diversi Stati, perché nei Paesi con un'elevata capacità e disponibilità a pagare potrebbe determinarsi un'intensa pressione dell'opinione pubblica per ridurre i prezzi in modo che corrispondano a quelli ottenuti altrove. Per bilanciare queste preoccupazioni, un primo passo potrebbe essere che gli acquirenti indicassero pubblicamente l'esistenza di accordi di prezzo su prodotti specifici, ovvero che le imprese procedessero a sconti *ex post* e trasparenti per i *payers* pubblici, che sarebbero compatibili sia con i prezzi basati sul valore sia con quelli differenziati.

VERSO UNA NUOVA "PHARMA LEGISLATION"

I temi qui in discussione sono ovviamente al vaglio anche della Commissione europea, che nella sua proposta di "Pharma Legislation" sta attualmente considerando quali possano essere gli strumenti per conciliare al meglio gli incentivi alla R&S dei medicinali con l'equo accesso alle cure nella UE, attualmente non omogeneo, soprattutto per le terapie più innovative. Nel quadro normativo attuale, infatti, le aziende non sono obbligate a commercializzare un medicinale in tutti i Paesi della UE e possono decidere di non commercializzare o di ritirare i propri prodotti da uno o più Paesi, alla luce delle politiche nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, dell'entità della popolazione, dell'organizzazione dei sistemi sanitari o ancora delle procedure ammini-

strative nazionali. In questo modo si rischia di penalizzare i mercati più piccoli e meno ricchi e di discriminare l'accesso da uno Stato membro all'altro. Alla luce di quanto sopra e di un'esperienza più ampia, la Commissione sta riesaminando il sistema degli incentivi, quali la *regulatory data protection*, prevedendo una maggiore "condizionalità" a vantaggio di un più ampio accesso per i pazienti, come pure nuove modalità per rafforzare la concorrenza.

In ultima analisi, poi, non si può trascurare che l'accessibilità economica dei medicinali ha implicazioni sia per le finanze pubbliche sia per i bilanci familiari e rappresenta sempre più una sfida per la maggior parte degli Stati membri. Il modello commerciale è passato dalla vendita di prodotti dominanti sul mercato alla commercializzazione di prodotti destinati a popolazioni ristrette di pazienti, che pertanto hanno talora prezzi più elevati e possono essere commercializzati prima che siano disponibili tutti i dati relativi alla loro efficacia reale e ai relativi costi complessivi. Ciò può compromettere la sostenibilità di bilancio dei sistemi sanitari e ridurre le possibilità per i pazienti di accedere a tali medicinali. Per informare correttamente le discussioni politiche sulla fissazione dei prezzi dei medicinali di nicchia e sul "giusto rendimento" riguardo ai contributi alla ricerca, sono fondamentali una migliore comprensione e maggiore chiarezza. I modelli commerciali in evoluzione (per esempio acquisizioni ad alto valore di prodotti promettenti in fase di sviluppo) e le nuove modalità di pagamento, come gli accordi di condivisione del rischio e i regimi di pagamento dilazionato, possono avere implicazioni a lungo termine e incidere quindi sull'accessibilità economica dei nuovi medicinali, ed è quindi utile che la Commissione europea promuova la trasparenza delle informazioni sui prezzi per aiutare gli Stati membri a prendere decisioni migliori in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, tenendo conto anche dei possibili effetti a catena sull'innovazione.

Per ottenere sistemi sanitari efficienti e sostenibili è fondamentale anche ridurre al minimo gli sprechi e ottimizzare il valore della spesa per i medicinali. Come si è già anticipato, questo obiettivo può essere sostenuto da un insieme di leve politiche che, accanto alla garanzia di un buon rapporto costi-benefici mediante la valutazione delle tecnologie sanitarie, consentano anche di utilizzare a vantaggio dell'innovazione i risparmi ottenuti con i medicinali generici e biosimilari, favorendo altresì una prescrizione responsabile e l'aderenza terapeutica.

ANTITRUST E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA DEL SSN

Pietro Merlino
Legance, Roma

INTRODUZIONE

Gli interventi di *enforcement* della normativa antitrust da parte della nostra Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM) nel settore farmaceutico nell'ultimo decennio – pur nella forte diversità delle fattispecie analizzate e delle *theories of harm* di volta in volta sviluppate – sono tutti caratterizzati da un elemento comune, vale a dire l'utilizzo dello strumento antitrust al fine di contribuire al contenimento della spesa farmaceutica pubblica e, per tale via, alla complessiva sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Ad avviso di chi scrive, nel perseguire questo legittimo obiettivo di policy rispetto al quale la normativa antitrust rappresenta uno dei tanti strumenti a disposizione delle autorità pubbliche per garantire un'equa ed efficiente allocazione delle risorse pubbliche disponibili in ambito sanitario, l'AGCM ha sviluppato teorie accusatorie innovative e comunque controverse, vuoi spostando più in là i confini sin lì in essere dell'esercizio dei poteri repressivi degli illeciti concorrenziali, vuoi sovrapponendo la propria competenza a quella dell'autorità preposta alla regolamentazione del settore farmaceutico, vuoi ancora infondendo nuova vita a categorie antitrust poco "frequentate" dalle autorità di concorrenza europee.

A un cultore della materia antitrust come chi scrive pare quindi opportuno e necessario chiedersi se, a conti fatti, il gioco sia valso la candela, ovvero se il beneficio in termini di contenimento della spesa farmaceutica e quindi di sostenibilità del sistema sanitario pubblico effettivamente ottenuto per effetto degli interventi antitrust in questione sia stato tale da giustificare l'introduzione nel diritto della concorrenza di nozioni di incerta e difficile applicazione pratica ovvero lo sconfinamento nell'ambito di competenza delle autorità regolatorie di settore.

La domanda appare legittima posto che gli interventi in questione hanno fatalmente determinato una situazione di forte incertezza giuridica e quindi poi anche operativa per le aziende farmaceutiche innovative.

Come si vedrà attraverso una breve analisi di tre casi paradigmatici – che hanno sollevato un intenso dibattito nella comunità antitrust e non solo – il bilancio è in chiaroscuro.

IL CASO "PFIZER"

Nel caso Pfizer l'AGCM ha accertato[1] che la multinazionale statunitense aveva abusato della propria posizione dominante nel mercato dei farmaci a base di analoghi della prostaglandina ponendo in essere una complessa strategia volta a prolungare artificiosamente la protezione brevettuale in Italia del proprio farmaco Xalatan (principio attivo latanoprost, indicato per il trattamento del glaucoma). Più in particolare, secondo l'AGCM, Pfizer aveva abusato delle procedure di rilascio dei brevetti ed era ricorsa a un contenzioso vessatorio con l'obiettivo di allineare la durata della protezione brevettuale in Italia a quella in vigore in altri Paesi europei e ritardare in tal modo l'ingresso dei genericisti sul mercato italiano e quindi la riduzione del prezzo che tale ingresso determina.

Per esigenze di sintesi, non è possibile ripercorrere in dettaglio in questa sede la complessa articolazione fattuale della vicenda. A fini che ci occupano è però sufficiente rilevare che all'origine del caso Pfizer vi era una circostanza apparentemente fortuita – sulle cui ragioni non è mai stata fatta piena luce – ovvero il fatto che, molti anni prima della vicenda antitrust, l'azienda Pharmacia (che aveva sviluppato Xalatan e che era poi stata acquisita da Pfizer), dopo aver ottenuto dall'European Patent Office il brevetto sul principio attivo latanoprost, che sarebbe scaduto nel settembre del 2009, aveva chiesto e ottenuto il rilascio di Certificati di Protezione Complementari (CPC) su tale principio attivo in una serie di Stati membri dell'Unione europea (UE), ma non in Italia. La conseguenza era stata che mentre nei Paesi in cui aveva ottenuto i CPC la protezione brevettuale del principio attivo era stata estesa sino al luglio 2011, in Italia era rimasta in vigore l'originaria data di scadenza del brevetto principale. Tale circostanza aveva ingenerato nei genericisti l'aspettativa di poter entrare sul mercato italiano anticipatamente rispetto al resto d'Europa. Da qui erano scaturite le controversie di natura brevettuale da cui ha poi avuto origine l'intervento dell'AGCM.

In altre parole, non vi sarebbe stato alcun caso Pfizer se Pharmacia avesse chiesto e ottenuto, come era titolata a fare, un CPC basato sul brevetto principale anche in Italia.

A fronte di tali peculiari circostanze, nonché del fatto che tutte le successive condotte di Pharmacia e/o Pfizer (*in primis* l'ottenimento di un brevetto divisionale che copriva anche il latanoprost e quindi, sulla base di quest'ultimo, di un CPC in Italia che estendeva anche nel nostro Paese la protezione brevettuale di Xalatan sino al luglio 2011) fossero perfettamente legittime sotto il profilo del diritto brevettuale, tanto l'AGCM quanto successivamente il Consiglio di Stato[2] inquadravano il presunto illecito antitrust posto in essere da Pfizer nella categoria dell'abuso del diritto, mai evocata prima nel contesto del diritto della concorrenza. La nozione di abuso del diritto presuppone appunto l'esistenza di un diritto, del quale si faccia un uso strumentale, non coerente con il fine per il quale l'ordinamento lo riconosce. Nel caso di specie, l'esclusione dal

mercato dei concorrenti. E ciò sulla base del fatto che i comportamenti di Pfizer sarebbero stati connotati da un "palese e insistito intento anticoncorrenziale".

La nozione di abuso del diritto applicata all'abuso di posizione dominante implica che l'intento dell'impresa dominante non è più soltanto uno degli elementi che possono essere presi in considerazione nella valutazione circa la sussistenza di un abuso, ossia un modo per provare un abuso che ha però una sua oggettiva consistenza, ma diventa l'elemento cruciale della stessa condotta abusiva.

In altre parole, l'intento escludente è ciò che determina l'abuso. In effetti, posto che le condotte di Pfizer erano del tutto legittime dal punto di vista brevettuale, ciò che le rende abusive è la circostanza che esse sarebbero state attuate al solo fine di escludere i concorrenti.

Questa centralità dell'intento è però problematica: l'intento è difficile da definire e provare sulla base di un bilanciamento di tutte le possibili motivazioni. Ed è proprio l'incertezza inerente a qualsiasi valutazione basata sull'intento a spiegare perché le Corti UE hanno sempre affermato che quella dell'abuso di posizione dominante è una nozione oggettiva che non dipende dalla dimostrazione dell'intento.

La centralità dell'intento escludente è tanto più insoddisfacente in casi, come quello Pfizer, in cui la condotta abusiva sarebbe consistita nell'ottenimento e nell'esercizio di un diritto di proprietà intellettuale che per definizione conferisce al titolare il diritto di escludere i terzi dalla possibilità di sfruttare l'invenzione protetta: come si fa a distinguere un intento escludente abusivo dal legittimo esercizio dello *ius excludendi alios* attribuito dal diritto di proprietà intellettuale?

Del resto, attraverso il successivo ottenimento di un CPC in Italia basato sul brevetto divisionale, Pfizer non aveva fatto altro che provare a ottenere anche in Italia la remunerazione per la propria invenzione (e per l'attività di Ricerca e Sviluppo [R&S] che la stessa aveva richiesto) cui aveva diritto in base alle regole in materia di proprietà intellettuale. E infatti, come già osservato, la durata aggiuntiva della tutela brevettuale garantita dal CPC italiano, ottenuto sulla base del brevetto divisionale, era uguale a quella attribuita dai CPC basati sul brevetto principale che erano già stati ottenuti nel resto d'Europa.

Ciò che in ultima istanza è stato protetto dall'intervento dell'AGCM è stata quindi l'aspettativa dei genericisti di poter entrare sul mercato italiano qualche mese prima che nel resto d'Europa, aspettativa basata sul fatto che Pfizer (*rectius* Pharmacia) non aveva inizialmente richiesto un CPC in Italia.

Ad avviso di chi scrive è assai dubbio che la tutela di una tale aspettativa fosse tale da giustificare l'introduzione nell'ambito del diritto della concorrenza di una nozione così scivolosa e di così difficile applicazione pratica quale quella dell'abuso del diritto.

IL CASO "AVASTIN/LUCENTIS"

Il caso antitrust Avastin/Lucentis ha avuto una forte risonanza mediatica, suscitando un ampio dibattito in Italia e all'estero.

Si tratta di una vera e propria saga che ha visto pronunciarsi le massime autorità giudiziarie nazionali ed europee e che, almeno a livello nazionale, si è conclusa, dopo più di dieci anni, solo nel maggio 2023 con l'ultima sentenza del Consiglio di Stato. Non è ovviamente possibile in questa sede ripercorrere compiutamente la vicenda, né illustrare i tanti punti di interesse della stessa di natura tanto antitrust quanto regolatoria.

Ai fini che qui ci occupano è sufficiente ricordare che tanto Avastin quanto Lucentis sono farmaci sviluppati dal gruppo Roche nell'ambito del proprio programma anti-VEGF. Tale programma aveva quale principale target clinico il trattamento di alcuni tipi di tumore; tuttavia, i ricercatori si erano resi ben presto conto che i farmaci anti-VEGF avrebbero potuto essere utilizzati anche per la cura di alcune patologie oculari, *in primis* la Degenerazione Maculare Senile (DMS). Avastin è quindi autorizzato per il trattamento di alcuni tipi di tumore ed è commercializzato dalla stessa Roche in tutto il mondo. Lucentis è stato invece specificamente sviluppato e quindi autorizzato per il trattamento della DMS e di una serie di altre patologie oculari ed è commercializzato in tutto il mondo (salvo che negli Stati Uniti) da Novartis in forza di un contratto di licenza con il gruppo Roche, concluso prima del lancio sul mercato del prodotto.

Sino all'introduzione delle terapie anti-VEGF, non vi era una cura efficace per la DMS. Nel periodo intercorso tra il lancio di Avastin (2004-2005) e quello di Lucentis (2006-2007), si è quindi sviluppato un utilizzo *off-label* di Avastin in ambito oftalmico posto che, in quel breve periodo di tempo, quest'ultimo è stato l'unico farmaco anti-VEGF disponibile sul mercato.

Posto che da un flacone di Avastin per uso oncologico si estraggono numerose dosi per l'uso *off-label* di Avastin in ambito oftalmico, il costo di Avastin *off-label* è quindi una frazione del prezzo fissato per l'Avastin oncologico ed è inoltre sensibilmente più basso del prezzo di Lucentis.

In tale contesto, con la propria decisione del febbraio 2014[3], l'AGCM ha ritenuto che alcune società dei gruppi Roche e Novartis avessero posto in essere un'intesa restrittiva della concorrenza relativamente all'utilizzo dei due farmaci, in un caso *off-label* e nell'altro *on-label*, in ambito oftalmico. Più in particolare, l'AGCM riteneva che, a fronte di un'equivalenza terapeutica dei due farmaci in ambito oftalmico, che sarebbe emersa da una serie di studi comparativi indipendenti, le aziende avrebbero posto in essere una strategia concertata di artificiosa "differenziazione" dei due farmaci, fornendo e disseminando una lettura allarmistica dei rischi di sicurezza collegati all'uso *off-label* di Avastin in ambito oftalmico, al fine di scoraggiare l'utilizzo di quest'ultimo e favorire così le vendite del più costoso Lucentis posto che ciò avrebbe consentito di massimizzare i profitti non solo di Novartis (che commercializza Lucentis), ma anche di Roche viste le royalty percepite sulle vendite di Lucentis.

L'intero caso si fonda quindi dichiaratamente sul presupposto dell'equivalenza terapeutica dei due prodotti. Solo in questo caso, infatti, la differenziazione dei due farmaci sarebbe essere artificiosa e non invece fondata su effettive differenze dei rispettivi profili di sicurezza dei due farmaci in ambito oftalmico. Il punto è che né l'EMA (European

Medicines Agency) né l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) – uniche autorità competenti a pronunciarsi sul punto – hanno mai, ancora oggi, stabilito l'equivalenza terapeutica dei due farmaci in ambito oftalmico, né la stessa poteva oggettivamente essere dedotta dagli studi comparativi su cui l'AGCM ha basato la propria posizione sul punto.

È stata quindi solo l'AGCM a concludere nel senso dell'equivalenza terapeutica dei due farmaci, non avendo però evidentemente competenza a esprimersi sul punto.

L'AGCM ha altresì ritenuto che l'elemento centrale della strategia concertata di artificiosa differenziazione dei due farmaci fosse rappresentato dalla comunicazione con cui Roche segnalava all'EMA il maggior tasso di eventi avversi sistemici registrato in caso di utilizzo di Avastin *off-label* rispetto a Lucentis – che emergeva dagli studi comparativi indipendenti – con conseguente richiesta di inserire un'avvertenza in tal senso nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Avastin che riflettesse tale evidenza. Sul punto, l'AGCM sembra riconoscere che la normativa in materia di farmacovigilanza imponesse a Roche di effettuare la comunicazione in questione, ma ritiene che, essendo quest'ultima stata frutto di concertazione con Novartis, la stessa è da ritenersi comunque anticoncorrenziale.

La posizione dell'AGCM sembra quindi creare un conflitto tra normative. Se Roche non avesse fatto la comunicazione all'EMA, avrebbe infatti certamente violato le regole di farmacovigilanza. Avendola fatta, Roche è invece incorsa in una violazione della normativa antitrust e, ciò nonostante, il fatto che avrebbe comunque dovuto agire in tal modo e che le norme in materia di farmacovigilanza mirano a proteggere il bene pubblico per eccellenza, ossia la salute pubblica. Verrebbe da dire che dall'abuso del diritto del caso Pfizer si passa qui all'abuso del dovere.

È piuttosto chiaro che, coerentemente con l'obiettivo di policy di contribuire, attraverso i propri interventi nel settore farmaceutico, alla complessiva sostenibilità del sistema sanitario, nel caso Avastin/Lucentis l'AGCM abbia perseguito anche un obiettivo di natura regolatoria, ossia indurre il legislatore italiano a modificare la normativa nazionale in tema di rimborsabilità degli usi *off-label* dei farmaci nel senso di consentire il rimborso di tali usi da parte del SSN anche per ragioni di puro risparmio economico.

Prima del provvedimento dell'AGCM, in Italia l'uso *off-label* di un farmaco poteva infatti essere rimborsato solo nel caso in cui non vi fosse una valida alternativa terapeutica debitamente autorizzata. Ai sensi di tale disciplina, a seguito dell'approvazione di Lucentis e di alcuni altri farmaci per il trattamento delle rilevanti patologie oculari, l'AIFA aveva quindi progressivamente ridotto la rimborsabilità dell'uso *off-label* di Avastin in ambito oftalmico fino a escluderlo del tutto. Poche settimane dopo l'adozione della decisione antitrust, e sull'onda della vasta eco mediatica avuta dalla stessa, il legislatore ha introdotto una nuova disposizione che consente il rimborso degli usi *off-label* anche quando esiste una valida alternativa terapeutica autorizzata se ciò si traduce in risparmi per il SSN.

In forza di tale modifica normativa, l'AIFA ha quindi provveduto a inserire nuovamente l'uso *off-label* di Avastin in ambito oftalmico nella lista di rimborsabilità degli usi *off-label*. Orbene, nel periodo precedente all'intervento antitrust l'attività di frazionamento e ri-

confezionamento dell'Avastin oncologico ai fini del suo utilizzo *off-label* in ambito oftalmico avveniva in una situazione di sostanziale *deregulation* ovvero in un'area grigia in cui una serie di farmacie dislocate sul territorio nazionale effettuavano tali attività su base seriale e massiva per soddisfare l'ingente domanda di Avastin *off-label* proveniente dalla classe medica, situazione che consentiva alla Società Oftalmologica Italiana di affermare che Avastin *off-label* veniva utilizzato dagli oculisti italiani in oltre il 90% dei casi.

Diversamente, a seguito del reinserimento di Avastin *off-label* nella lista degli usi *off-label* rimborsabili da parte del SSN, conseguente alla modifica normativa determinata a sua volta dall'intervento dell'AGCM, l'AIFA disciplinava in maniera stringente e rigorosa le condizioni in cui devono svolgersi le attività di frazionamento e riconfezionamento di Avastin. Dati alla mano, l'effetto netto è stato quello che, a valle dell'intervento dell'AGCM e delle sue ulteriori conseguenze, l'utilizzo di Avastin *off-label* in ambito oftalmico si è sensibilmente ridotto rispetto al periodo precedente. Il che sembrerebbe escludere che vi sia stato in concreto un beneficio in termini di risparmio per il pagatore pubblico.

IL CASO "ASPEN"

Con la propria decisione nel caso Aspen del settembre 2016[4], poi confermata dai giudici amministrativi, l'AGCM ha ritenuto che l'azienda farmaceutica sudafricana avesse posto in essere un abuso di posizione dominante di sfruttamento, *sub specie* imposizione di prezzi iniqui, in violazione dell'articolo 102, lett. A), TFUE (Trattato sul Funzionamento dell'Unione europea).

Più in particolare, Aspen, dopo aver acquisito nel 2009 da GSK un pacchetto di medicinali antitumorali a brevetto scaduto rimborsabili dal SSN (cosiddetti farmaci Cosmos), aveva avviato con AIFA una negoziazione aggressiva volta a ottenere un forte incremento del prezzo dei medicinali in questione e, in tal modo, un allineamento dei prezzi italiani con quelli in vigore in altri Paesi europei.

La pressione negoziale nei confronti di AIFA al fine di ottenere gli aumenti di prezzo auspicati si era articolata in:

1. una reiterata richiesta di riclassificazione dei farmaci in questione in classe C, e quindi a prezzo libero e a totale carico del paziente, nella consapevolezza della sostanziale inammissibilità di tale regime per farmaci oncologici dichiarati non sostituibili dalla classe medica, anche in ragione del dovere istituzionale dell'AIFA di assicurare la continuativa gratuità di terapie salvavita e dotate di elevato valore sociale;
2. la minaccia di ritiro dei farmaci dal mercato in assenza dell'accettazione da parte di AIFA delle proposte formulate;
3. una strumentalizzazione dell'irreperibilità del prodotto nel mercato italiano, attraverso un utilizzo improprio dello *stock allocation mechanism*.

All'esito della procedura di revisione del prezzo, nel gennaio 2014 Aspen aveva ottenuto l'obiettivo prefissato, conseguendo aumenti di prezzo dei propri medicinali obietti-

vamente molto elevati, in una misura compresa tra il 257% e il 1.540%, e connotati, per dirla con l'AGCM, "*dall'assenza di ragionevolezza del rapporto tra prezzo e valore economico del prodotto*".

Anche in questo caso non è possibile ripercorrere compiutamente le interessantissime questioni giuridiche in tema di rapporto tra regolazione di settore e concorrenza che il caso Aspen solleva. Ai fini che ci occupano sono due i punti fondamentali.

In primo luogo, come è stato autorevolmente rilevato, anche nel caso Aspen l'AGCM si è oggettivamente sostituita al regolatore di settore, intervenendo sulla stessa questione già definita da quest'ultimo, evidentemente sul presupposto di essere maggiormente in grado rispetto all'AIFA di stabilire se il prezzo di un prodotto farmaceutico sia eccessivo o meno, cioè di pronunciarsi con riferimento a una delle attività che costituiscono la vera e propria ragion d'essere dell'autorità regolatoria di settore. E ciò in una situazione in cui l'AIFA, al termine della procedura di revisione dei prezzi dei prodotti in questione, si era compiaciuta di essere riuscita a ottenere l'allineamento dei prezzi italiani "*a quelli più bassi praticati attualmente in Europa*".

In secondo luogo, l'Autorità ha "rispolverato" una fattispecie di abuso di posizione dominante, quella appunto dell'*abuso da sfruttamento per prezzi eccessivi*, assai raramente applicata in Europa e del tutto sconosciuta al diritto antitrust statunitense. La ragione per cui, secondo autorevole dottrina economica, il diritto della concorrenza non dovrebbe occuparsi della repressione dei prezzi eccessivi è semplice: prezzi particolarmente elevati fungono da segnale per attrarre investimenti e nuovi concorrenti nei mercati interessati e sono quindi fisiologicamente destinati a ridursi per effetto delle dinamiche di mercato, salvo che non sussistano significative barriere all'ingresso. Pertanto, un abuso per imposizione di prezzi eccessivi ha natura inevitabilmente temporanea, è destinato ad annullarsi da sé e non richiede quindi un intervento autoritario che potrebbe invece avere l'effetto di ridurre gli incentivi a investire e innovare.

A ciò si aggiungano l'obiettiva difficoltà di individuare quale sia un livello equo dei prezzi e il fatto che le autorità di concorrenza non dispongono degli strumenti necessari per svolgere un'attività di regolamentazione dei prezzi.

Nel caso Aspen, a onor del vero, l'AGCM si è posta la questione dell'opportunità del proprio intervento alla luce delle considerazioni appena esposte. Da un lato, essa ha infatti osservato che la limitata dimensione dei mercati di riferimento determinava la sostanziale assenza di incentivi economici all'ingresso sugli stessi da parte di potenziali concorrenti. Dall'altro, l'AGCM ha rilevato come Aspen non avesse sostenuto alcun investimento in R&S né con riferimento ai farmaci oggetto del procedimento (in commercio da decenni e acquistati da Aspen dall'azienda che li aveva sviluppati a brevetti ormai scaduti) né più in generale, atteso che Aspen è attiva principalmente nella fornitura di farmaci generici e non svolge alcuna attività di R&S rispetto a nuovi farmaci.

Diversamente da quanto accaduto nei due casi analizzati precedentemente, nel caso Aspen l'intervento antitrust ha effettivamente raggiunto l'obiettivo di determinare un apprezzabile risparmio per il SSN. Seppur all'esito di un percorso accidentato – che ha

incluso un procedimento per inottemperanza avviato dall'AGCM nei confronti dell'azienda – la nuova procedura di revisione del prezzo avviata dall'AIFA a seguito dell'intervento dell'AGCM ha infatti determinato una riduzione dei prezzi dei farmaci in questione da un minimo del 29% a un massimo dell'82%.

Ad avviso di chi scrive, non è un caso che delle tre vicende antitrust italiane sopra discusse il caso Aspen sia stato il solo ad avere fortuna al di fuori dei nostri confini. A seguito della vicenda italiana, la Commissione europea ha infatti avviato nei confronti di Aspen un'istruttoria per abuso di posizione dominante per imposizione di prezzi eccessivi con riferimento ad analoghe rinegoziazioni al rialzo dei prezzi dei farmaci oggetto del procedimento italiano in tutti gli altri Paesi europei in cui gli stessi sono commercializzati. La vicenda UE si è poi conclusa con l'accettazione da parte della Commissione di un set di impegni offerto da Aspen che hanno incluso anche l'impegno a procedere a un'ingente riduzione del prezzo dei suddetti farmaci (mediamente di circa il 73%) in tutta Europa[5].

Con riferimento alla vicenda Avastin/Lucentis invece, benché la questione sottostante al caso antitrust italiano si ponesse a livello globale, la Commissione europea si è ben guardata dall'avviare una propria indagine e le decisioni adottate da alcune autorità nazionali di concorrenza estere sulla falsariga del caso italiano sono poi state annullate in appello dai giudici (è questo il caso della Francia e della Turchia).

CONCLUSIONI

Le vicende sopra descritte indicano a mio avviso che, più di quanto avviene per altri settori, gli interventi antitrust nel settore farmaceutico sono soggetti alla legge delle *unintended consequences* ovvero dell'eterogenesi dei fini.

In altre parole, con il legittimo obiettivo di utilizzare lo strumento antitrust per contribuire alla sostenibilità economica del servizio sanitario pubblico, in un periodo storico in cui tale sostenibilità è oggettivamente a rischio, l'*enforcer* antitrust interviene per reprimere comportamenti d'impresa, legittimi dal punto di vista regolatorio, operando delle forzature nell'applicazione delle regole di concorrenza e creando un certo grado di tensione nel rapporto tra regolazione di settore e concorrenza, salvo poi verificare *ex post* che, per una varietà di ragioni, l'intervento repressivo non ha determinato gli auspicati risparmi per il SSN o addirittura, come avvenuto nella vicenda Avastin/Lucentis, ha in ultima istanza sortito un effetto di segno opposto.

Ciò è evidentemente dovuto alla grande complessità del settore farmaceutico, caratterizzato, da una regolamentazione pervasiva e sofisticata, una vasta pluralità di interessi coinvolti e un gran numero di *stakeholders*, caratteristiche che rendono assai difficile poter prevedere *ex ante* il concreto impatto che uno specifico intervento repressivo antitrust potrà avere in termini di benefici per il sistema.

Orbene, come noto, anche in ragione delle sue limitate risorse, l'AGCM – come pressoché tutte le autorità di concorrenza – gode di piena discrezionalità nella scelta dei

casi da perseguire. Alla luce di tale circostanza, l'auspicio di chi scrive è quello che, con riferimento al settore farmaceutico, al momento di decidere se perseguire una determinata fattispecie potenzialmente rilevante ai sensi del diritto antitrust, l'autorità di concorrenza nazionale compia, anche attraverso un'attenta analisi prognostica dell'impatto concreto che avrebbe un proprio intervento, un attento esercizio di bilanciamento tra il legittimo obiettivo di policy antitrust di contribuire attraverso l'applicazione delle regole di concorrenza alla buona salute del SSN e l'esigenza di rispettare l'ambito di competenza e le valutazioni dell'autorità regolatoria.

Mi rendo perfettamente conto che si tratta di una valutazione che già oggi la nostra AGCM conduce in sede preistruttoria. A mio avviso però, proprio per l'estrema complessità del settore farmaceutico, tale analisi non può essere svolta dall'autorità di concorrenza in splendida solitudine, ma necessita anche delle competenze specifiche e di segno diverso, così come del punto di vista, del regolatore di settore. Gli interventi antitrust nel settore farmaceutico beneficerebbero quindi grandemente di una maggiore interlocuzione – precoce, franca e approfondita – tra autorità antitrust e autorità regolatoria di settore, ossia AIFA, che non sembrerebbe sempre esserci stata in passato.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Provvedimento 11 gennaio 2012 n. 23194, A431, *Ratiopharm/Pfizer*.
2. Consiglio di Stato, sentenza 12 febbraio 2014 n. 693, di riforma della sentenza 3 settembre 2012 n. 7467 del TAR Lazio.
3. Provvedimento 27 febbraio 2014 n. 24823, I760, *Roche - Novartis/Farmaci Avastin e Lucentis*, confermato da TAR Lazio, sentenza 2 dicembre 2014 n. 12168 e da Consiglio di Stato, sentenza 15 luglio 2019 n. 4990.
4. Provvedimento 29 settembre 2016 n. 25866, A480, *Incremento dei farmaci Aspen*, confermato da TAR Lazio, sentenza 26 luglio 2017 n. 8945 e da Consiglio di Stato, sentenza 13 marzo 2020 n. 1832.
5. Commissione europea, caso AT.40394 del 10 febbraio 2021, *Aspen*.

SOSTENIBILITÀ E BREVETTI FARMACEUTICI

Giancarlo Del Corno
Sena & Partners

Il termine sostenibilità pare essere diventato la stella polare cui tutto il mondo si riferisce per poter ipotizzare un domani per le prossime generazioni e tale missione non può prescindere dal rispetto per il pianeta e le sue limitate risorse. Tale linea di comportamento deve guidare non solo l'individuo singolarmente considerato, ma anche le politiche aziendali delle imprese.

A tale riguardo si è spesso parlato di "sostenibilità aziendale", intesa come l'impegno dell'azienda nel porre in atto un modello di attività imprenditoriale che non miri esclusivamente al conseguimento del profitto, ma consegua questo attraverso un comportamento che presti la dovuta attenzione all'ambiente, al benessere sociale e a una governance equa e lungimirante. Si segnala a tale riguardo la definizione di "Responsabilità Sociale d'Impresa" presente nel cosiddetto *Libro verde* della Commissione europea del 2001, ove quest'ultima viene definita come "*l'integrazione volontaria delle preoccupazioni sociali ed ecologiche delle imprese nelle loro operazioni commerciali e nei loro rapporti con le parti interessate*".

Solitamente tre sono i campi in cui vi può essere interazione tra una sostenibilità e la politica imprenditoriale di un'azienda:

1. *sostenibilità ambientale*, intesa come il modo in cui un'azienda contribuisce alle sfide ambientali e al contrasto del cambiamento climatico. Quale conseguenza di tale approccio, l'impegno di un'azienda dovrebbe essere: ridurre le emissioni inquinanti, utilizzare le energie rinnovabili, diminuire l'impatto ambientale, contenere il consumo di acqua e delle altre risorse del pianeta, smaltire attentamente i rifiuti, adottare soluzioni di economia circolare;
2. *sostenibilità sociale*, intesa come le modalità con cui l'impresa si relaziona con il tessuto sociale in cui opera, tenuto conto che l'obiettivo finale consisterebbe nell'adozione di un modello di sviluppo aziendale che abbia un impatto positivo sulla collettività. Quindi, indici di tale modello aziendale possono essere: la sicurezza sul lavoro, i diritti dei lavoratori, l'uguaglianza e la giustizia sociale, il benessere e l'inclusione delle persone che lavorano in azienda;

3. *sostenibilità economica*, intesa come modo in cui un'azienda è amministrata e all'etica delle decisioni prese. Si parla quindi di un'impresa sostenibile quando questa è in grado di produrre valore per la collettività, per l'organizzazione e per tutti coloro interessati dall'attività dell'azienda, agendo con l'obiettivo di produrre profitti in modo etico. Indici di tale modello aziendale possono essere: l'investimento in innovazione, tecnologia e ricerca, una retribuzione adeguata di personale e fornitori, una politica di prezzi equa, il privilegiare materie prime certificate e del territorio, il contribuire allo sviluppo dell'economia locale, il realizzare prodotti e servizi utili e in grado di migliorare la vita dei consumatori.

Una volta delineata questa cornice per una corretta definizione di sostenibilità, laddove riferita a un contesto aziendale, si deve considerare il problema specifico, e cioè se l'attività di ricerca (e gli investimenti che questa comporta in termini di utilizzo di risorse) può definirsi sostenibile; se la brevettazione di prodotti medicinali può ritenersi sostenibile; se vi sono aspetti in cui un aumento dell'attività di ricerca e brevettazione nel settore imprenditoriale che qui interessa può ritenersi maggiormente sostenibile di altri; se eventuali azioni in tal senso incontrino il favore delle autorità preposte al controllo e alla regolazione.

Quanto al primo problema, la risposta è tutt'altro che semplice e probabilmente presuppone scelte etiche, in relazione alle quali non è possibile formulare una risposta univoca.

Appare indubbio che tutto il percorso dell'uomo è sempre stato caratterizzato da una continua e sempre più raffinata attività di ricerca, volta a migliorare le proprie condizioni di vita e a imporre una supremazia rispetto alle altre specie animali. Tale attività di ricerca ha comportato anche la maggiore conoscenza di malattie latamente intese, il conseguimento di strumenti diagnostici sempre più precisi e in grado di fornire una risposta al primo sintomo; il conseguimento di vaccini per prevenire o in alcuni casi bloccare la diffusione di agenti virali; la realizzazione di medicinali sempre più efficaci e con minori controindicazioni per i pazienti; la possibilità di realizzare interventi o di impiantare protesi sempre più idonei a ripristinare l'originaria funzionalità del corpo umano.

La conferma di quanto sopra esposto si trova nell'indiscutibile allungamento della media della vita umana, che è considerevolmente aumentata negli ultimi cinquant'anni, specialmente per quelle parti del mondo, ove tale attività di ricerca è sentita come parte rilevante del contesto sociale. Ovviamente non è questa la sede per formulare giudizi di natura etica, sociale e politica rispetto a tale fenomeno, ai fini della presente esposizione ci si limita a riferire questo ineludibile dato di fatto.

Quanto al secondo problema, la facoltà (o al contrario un divieto) di brevettazione di prodotti medicinali (questi ultimi sempre latamente intesi) è sempre stata oggetto di un vibrante dibattito tra coloro che propugnano la necessità di un simile strumento per favorire l'attività di ricerca e consentire quindi all'umanità un progressivo progresso, quale quello sopra delineato, e coloro che ritengono al contrario che un divieto di brevettazione per tali prodotti sarebbe più favorevole per un diritto alla salute di tutti.

Per quanto può valere, si ricordi che in Italia almeno sino al 1978 era vietato brevettare medicinali e che tale divieto sussiste tuttora in alcuni Paesi.

A me pare che non sussistano dubbi che la decisione di consentire la brevettazione di prodotti medicinali sia una scelta in linea con i principi di sostenibilità quali sopra delineati, in quanto alla lunga consente un miglioramento della vita della collettività, una maggiore retribuzione della forza lavoro globalmente intesa, un contributo allo sviluppo dell'economia locale.

A tale riguardo, è sufficiente osservare il numero di persone che sono impiegate in aziende farmaceutiche che effettuano, direttamente o indirettamente, attività di ricerca e il numero di persone che sono impiegate nelle aziende che preferiscono attendere il venir meno di una esclusiva brevettuale prima di poter realizzare il medicinale equivalente. Si tratta molto spesso di un rapporto di 40/50 persone a 1 e dunque l'azienda che svolge attività di ricerca è in grado di contribuire, direttamente o indirettamente, al sostentamento di una collettività molto più ampia ed è quindi maggiormente sostenibile sia da un punto di vista sociale sia economico.

Il terzo problema può attenere alla cosiddetta "sostenibilità ambientale". Per tanto tempo la ricerca nel settore farmaceutico ha riguardato il campo chimico, nel senso che venivano ideate e/o trovate "nuove" molecole chimiche; negli ultimi vent'anni tale approccio è radicalmente mutato, nel senso che la ricerca si è principalmente indirizzata verso il settore biotecnologico, intesa quale qualsiasi applicazione tecnologica che utilizza sistemi biologici, organismi viventi o loro derivati, per realizzare o modificare prodotti o processi per un uso specifico, il che, per definizione, pare essere maggiormente sostenibile rispetto alla precedente impostazione. Peraltro, questo approccio potrebbe non essere ritenuto sufficiente.

Ciò che caratterizza l'efficacia di un prodotto medicinale è la sua durata nel tempo, nel senso che per ciascun prodotto deve essere sempre riportata la data di scadenza e anche il provvedimento autorizzativo richiede tale indicazione.

Accanto alla "vita" della molecola, sia essa ottenuta per via chimica o biotecnologica, vi sono poi da considerare altri aspetti quali, giusto per citare i più importanti, le modalità di somministrazione, di confezionamento, di trasporto e da ultimo di conservazione.

Si tratta di aspetti che non possono essere sottovalutati in quanto, come si è visto, si parla di sostenibilità ambientale intesa come l'utilizzazione di energie rinnovabili; la diminuzione dell'impatto ambientale; il contenimento del consumo di acqua e delle altre risorse del pianeta; l'attento smaltimento di rifiuti; l'adozione di soluzioni di economia circolare. A mio avviso, anche verso quest'ultima direzione deve indirizzarsi l'attività di ricerca delle imprese farmaceutiche, nel senso che quest'ultima non deve solo concentrarsi sul conseguimento di "nuovi" prodotti, ma anche nell'ottenimento di nuove modalità che consentano una somministrazione del medicinale il meno impattante possibile sulle risorse del pianeta, un suo confezionamento che utilizzi quanto più possibile materiale riciclabile, un trasporto che non necessiti condizioni particolari e infine una modalità di conservazione del prodotto che comporti il minore dispendio di energia.

Pertanto, nella misura in cui le imprese farmaceutiche si faranno carico di ricercare e trovare nuove soluzioni che siano in linea con questi obiettivi, si può concludere che vi sia una diretta corrispondenza tra sostenibilità e brevetti farmaceutici latamente intesi.

L'ultimo aspetto da considerare è il rapporto tra l'attività di ricerca nel settore farmaceutico e la sua percezione da parte dei soggetti preposti al controllo del mercato e alla regolamentazione. A tale riguardo, non si può non avvertire una sorta di diffidenza da parte di queste ultime nei confronti delle aziende che fanno ricerca e sviluppo (R&S) nel settore farmaceutico, nel senso che si deve riscontrare un atteggiamento di preconcetta chiusura ogniqualvolta la soluzione che si cerca di proteggere con gli appropriati strumenti previsti dagli istituti di proprietà industriale non consista nel "nuovo" medicinale, ma piuttosto in un nuovo trattamento terapeutico, una nuova modalità di somministrazione, un innovativo confezionamento che consenta un minor impiego di materia prima o ancora una nuova formulazione che permetta un minor dispendio di energia nella sua conservazione.

Si tratta tutti di trovati che laddove "nuovi" hanno solitamente comportato un significativo lavoro di ricerca e sviluppo, che hanno impiegato personale all'uopo assunto e retribuito; che hanno indirizzato importanti investimenti dell'azienda a favore di soluzioni di cui tutta la collettività può in futuro beneficiare, sia direttamente sia indirettamente come una maggiore sostenibilità ambientale, sociale ed economica.

Purtroppo, assai spesso, se non addirittura quasi sempre, tali innovative soluzioni vengono etichettate come "brevetti secondari" e ancora, purtroppo analogamente, a essi non viene riconosciuta adeguata tutela, sia in termini di protezione del diritto di esclusiva sia in termini di fissazione del prezzo e/o rimborso da parte delle autorità preposte a tali compiti, che infine in termini di effettiva concorrenzialità tra le imprese operanti nel settore ci dovrebbe essere consentito di competere anche sotto questo piano, senza per questo essere aprioristicamente condannate per una pretesa politica di "evergreening" del proprio patrimonio intellettuale.

RICERCA CLINICA INDIPENDENTE E SOSTENIBILITÀ DEL SSN

Agostino Migone De Amicis
*Studio legale Lea, Presidente Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali**

Les bons comptes font les bons amis

PRESUPPOSTI PER UN (AUTO)FINANZIAMENTO DEL SSN

L'Italia è l'unico Stato membro dell'Unione europea (UE) il cui Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è finanziato pressoché integralmente dai contribuenti e offerto gratuitamente a tutti – anche, in molti casi, a persone non contribuenti. Negli altri Stati membri della UE in genere sono assicurazioni "sociali", private o pubblico-private, a erogare prestazioni ai propri assicurati (e... peggio per gli altri), contribuendo così alle spese di funzionamento del locale SSN, non offerto gratuitamente: il tutto con modalità più tipiche di una gestione d'impresa, che valuta preventivi e rischi e investe risorse in relazione agli scopi perseguiti. Nella sanità italiana, a livello nazionale come regionale, l'impostazione strategica è diversa e si tratta in buona sostanza di spendere (bene o male, sulla base di un "Regolamento per l'amministrazione del patrimonio e per la contabilità generale dello Stato" che si avvia a celebrare i suoi primi cent'anni) budget predefiniti.

Una siffatta differenza d'impostazione pesa non solo sui profili di cura ma, per quel che qui ci riguarda, anche su quelli di ricerca clinica indipendente.

Quest'ultima – e il suo finanziamento – costituiscono un problema più rilevante nel nostro Paese che in tutti gli altri, ma il tema è oggetto di scarsa attenzione se si pensa che stiamo parlando di un rilevantissimo investimento pubblico, che assorbe, a livello nazionale come regionale, una larga percentuale delle risorse e non appare, allo stato, molto capace di generare (anche) introiti per il SSN e di accrescerne quindi la sostenibilità. Anzi negli ultimi decenni si è marciato in direzione contraria e, in particolare, poco si è fatto per vigilare su criteri e modalità di spendita del denaro pubblico e mantenere i costi a livelli compatibili con obiettivi di sostenibilità. Nell'ottica speculare dei "sovventori", l'accollo al SSN di una larga parte dei costi di funzionamento del si-

* Le opinioni qui espresse sono personali e non riflettono necessariamente quelle dei soggetti appena menzionati.

stema, in particolare quelli sostenuti in relazione alla sperimentazione clinica, ha rappresentato un fattore di vantaggio competitivo del fare ricerca in Italia, ma il beneficio effettivo per la sostenibilità del SSN è stato sempre alquanto ridotto (e alla fine i prezzi di rimborso dei farmaci, *end product* del processo, hanno finito per coprire anche buona parte degli investimenti "veri" dei produttori).

Poiché il settore farmaceutico, per la sua anticiclicità ma anche per l'indubbia miglior gestione economica del privato rispetto al pubblico, alla fin fine gode sempre di buona salute, non è vezzo linguistico dire che da noi si è fatta più attività "*no profit*" (nel senso che il *profit* è largamente andato o rimasto altrove: *no profit here*...) che attività "*non-profit*" (nel senso di promozione e valorizzazione adeguata, remunerata il giusto, delle indubbie qualità ed eccellenze che il SSN mette in campo). Non si è mai fatto, in altre parole, un *fair market value assessment* (concetto molto teorizzato nelle procedure operative standard aziendali, ma meno diffuso via via che si scende nella pratica quotidiana) dei risultati in uscita, comparandoli alle risorse (tutte!) spese per produrli, in particolare dal SSN, onde evitare che le finalità istituzionali di quest'ultimo, "sostenibili" in larga parte grazie al prelievo fiscale sui cittadini, debbano in futuro essere abbandonate o... finanziate con modalità più degne dello sceriffo di Nottingham.

Da questo punto di vista credo debbano essere ben compresi, prima, e attuati, poi, alcuni importanti interventi, in una prospettiva di concertazione fra *stakeholder* e non in quella di contrapposizione o individuazione delle scorciatoie più utili ad alcuni soltanto di essi; interventi volti a (i) limitare alcune spese divenute "facili" e (ii) generare (anche) con la ricerca indipendente risorse utili alla sostenibilità di un sistema che non si limita al SSN e da cui – nel contesto e nella prospettiva di terapie sempre più precoci, personalizzate ma anche costose – dipende a ben vedere il futuro dell'intera filiera e di tutti i suoi *stakeholder*.

UN *ENVIRONMENT* NON PROPRIO INCORAGGIANTE E UNA DEFINIZIONE DA "METTERE A TERRA"

La ricerca non registrativa o non sponsorizzata "*non-profit*" è finanziata anch'essa in larga parte – direttamente o indirettamente – dall'industria, in funzione della sua attività, legittima e necessaria, di *sponsor* dello sviluppo e della registrazione di nuovi medicinali e/o indicazioni: denota tale finalizzazione lo stesso Regolamento UE n. 536/2014. Esso riserva infatti alla ricerca indipendente un accenno quasi accidentale nel "Considerando" n. 59[1], rinviando al concetto di *co-sponsorship* di cui all'articolo 72, ma nulla dicendo, né lì né altrove, su come quest'ultima potrebbe articolarsi nei rapporti fra pubblico e privato; men che meno profilando ipotesi di dialogo in termini economici fra ricerca indipendente e lato produttivo-industriale, che possano contribuire (anche) a un minimo autofinanziamento dei servizi sanitari – almeno del nostro. Un simile "bias" traspare non solo nell'impostazione e nella "meccanica" delle procedure – positivamente improntate al rispetto di tempistiche più strette e meno "discrezionali" di quanto fossimo abituati a vedere in Italia – ma anche per le soluzioni di stampo *blockchain* e "silenzio/

assenso" ivi adottate, ancor più aliene dalle nostre mentalità e prassi (per non parlare della più aperta e trasparente concorrenza intracomunitaria che ne deriva).

Non c'è quindi da stupirsi se nella pratica la ricerca indipendente viene definita "collaborativa", termine vago e oscillante, dal punto di vista giuridico, fra concetti di *civil* e *common law* come la donazione – cara ad alcuni, ma salvo sporadiche eccezioni inconfigurabile per carenza di *animus donandi* (controprova: le contropartite, anche negli *unrestricted grants*!) – e il contratto sinallagmatico *arm's length* – su cui l'adesione è tiepida, forse perché postulerebbe un più diffuso *fair market value assessment*. Un ambito che resta quindi tutto da declinare nella nostra *real life*, anche alla luce dei profili non secondari di interesse e diritto pubblico posti dal nostro ordinamento.

Nei Paesi UE diversi dall'Italia (dove già il problema, come si è visto, è meno sentito per ragioni strutturali) le determinazioni dei sistemi sanitari, così come dei soggetti loro finanziatori, si basano in ultima analisi su un elementare ragionamento di partita doppia: se ho un *asset* nell'attivo di conto patrimoniale, devo vedere quanta cassa esso genera nel "mio" conto economico. Le amministrazioni pubbliche, le assicurazioni, l'industria, i centri di ricerca (e non di rado gli stessi ricercatori, legittimamente, *pro domo propria*) fanno i loro conti e supportano la ricerca (più o meno) indipendente secondo quanto loro conviene: qualora vi siano sviluppi profittevoli, la logica d'impresa e la correlata, meno burocratica, *governance* che ivi prevale fanno sì che le *charities* richiedano il (mero) rimborso di eventuali *grant* concessi e gli utili si (re)distribuiscano lungo la filiera.

Da noi la cosa è diversa e ha una "partenza in salita" ancor meno agevole: quand'anche albergasse nelle nostre amministrazioni una parvenza di indirizzo diverso da quello rigidamente *risk-* (e *investment-*) *-averse*, lo spezzettamento della gestione della ricerca in 21 realtà regionali/provinciali, non coordinate e spesso anzi "disgiunte" a livello istituzionale, rischierebbe di vanificare qualsiasi sforzo volto a ottimizzare le risorse pubbliche disponibili (scarse, in prospettiva ancor più scarse).

ALCUNI INTERVENTI POSSIBILI (PER LA SERIE *ADELANTE, CON JUICIO*)

Come "sistema Italia" (di cui fanno parte "integrante e sostanziale" anche soggetti stranieri qui operanti) dobbiamo quindi… sbrogliarcela in primo luogo da soli.

In primo luogo, si dovrebbe cominciare a verificare meglio l'appropriatezza delle spese (di denaro pubblico) correlate alla ricerca, in particolare indipendente, in relazione a possibili ritorni (anche) per il SSN. Quest'ultimo ha certamente interesse ad attrarre ricerca in Italia, con opportuni incentivi che si sommino alle indubbie eccellenze che qui esistono: ma altra cosa è che il SSN divenga (magari neanche troppo a sua insaputa) un… Pantalon de' Bisognosi. Se vogliamo che i nostri scienziati e le nostre strutture di ricerca siano un *asset* del SSN, la regola di partita doppia sopra richiamata dovrebbe indurre, per lo meno, a qualche maggiore attenzione nel valutare quante e quali spese il SSN si accolla, per la ricerca sponsorizzata e non, in comparazione a ciò che accade negli altri Paesi. Da questo punto di vista, il rischio di una gestione "allegra" (o quasi) di

fondi pubblici, per valori magari non trascurabili, dovrebbe giustificare un particolare rigore nella valutazione dei protocolli, dei relativi budget e dei contratti di sperimentazione in aree come:

- l'accollo del costo delle terapie di base/medicinali *Standard of Care* (SoC), quando il farmaco sperimentale (IMP) è un'associazione o combinazione, anche solo di fatto, con medicinali a esse aggiuntivi. Pur essendo l'articolo 4.1 del contratto-tipo di sperimentazione clinica[2] abbastanza chiaro sul punto, in diversi casi si riscontra che promotori, sovventori, centri, ricercatori, talvolta (purtroppo) Comitati Etici (CE) e la stessa Agenzia Italiana del Farmaco siano "di manica larga" nell'addebitare al SSN i medicinali SoC, sostenendo che "*tanto vengono somministrati uniformemente a tutti i pazienti secondo AIC…*" - e se qualcuno solleva qualche perplessità viene tacciato di essere un *killer* della ricerca "indipendente" (o, come si dice a Milano, *l'unico pirla*);
- la qualifica come *profit* di studi clinici *non-profit* – ossia con promotore non commerciale – nonostante le definizioni cristallizzate nel Decreto Legislativo 200/2007[3]: l'effetto pratico di tale escamotage non è tanto l'arricchimento di soggetti promotori non industriali (che pure utilizzano risorse umane e strutture del SSN), quanto la maggior facilità e *cheapness* del passaggio di dati e risultati a soggetti esterni (questo sì all'insaputa del SSN), con una chiara perdita di valore patrimoniale. Non c'è neppure il pur esile controllo dei CE sulla effettiva natura degli studi in questione (il CE deve verificare che lo studio non sia *profit*[4], ma non è prevista l'ipotesi speculare…). Sotto quest'ultimo profilo, si è assistito negli anni a una variegata casistica (peraltro in linea con prassi internazionali) di licenze gratuite, perpetue e cedibili che fanno acquisire ai "sovventori" i dati man mano che gli stessi si producono (a volte come *milestone* per l'erogazione di contributi, magari qualificati come donazioni!) o mediante *Clinical Study Report* redatti a carico dei "sovventori": ma in tutto ciò non è detto che il corrispettivo ricevuto dal SSN sia congruo, e che all'ente pubblico non resti alla fine che la proprietà formale (*ad pompam*, dicevano i latini) di un *asset* patrimoniale svuotato del suo contenuto reddituale prospettico.

Il Decreto Ministeriale 30 novembre 2021, attuativo di un principio della Legge 3/2018, ha inteso semplicemente introdurre un *fair market value assessment* in tutte queste operazioni, venendo a porre un criterio importante che dovrà essere tenuto presente, nello spirito sopra delineato, per valutare se, come e quanto le forme di *co-sponsorship* "collaborativa" fra mondo no profit e mondo profit, che si vanno e andranno ad articolare, contribuiscano (cor)responsabilmente alla sostenibilità del SSN: altrimenti non si sarà fatto altro che aggiungere nebulosità in un dibattito che alla lunga non gioverà al mercato nel suo insieme.

L'obiettivo comune degli *stakeholder* della ricerca indipendente dev'essere quindi l'adozione, a breve, di misure e *best practices* condivise (da Napoleone in avanti, la legislazione è come l'Intendenza: seguirà…), che favoriscano la messa in circolo delle conoscenze[5] nascenti come dati e risultati "di ricerca" dal mondo *non-profit* e ne prevedano

una equa e congrua valorizzazione, se utilizzati in contesti industriali o commerciali (non solo registrativi) come *asset* di un patrimonio pubblico (capitale "sociale", in senso non solo economico) che costituisce uno dei pochi veri investimenti pubblici fatti con coraggio e lungimiranza nel nostro Paese: un SSN ancora in piedi nonostante tutto dal 1978 e meritevole di un avvenire più sicuro.

NOTE E BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. "*In practice, there may be loose, informal networks of researchers or research institutions which jointly conduct a clinical trial. Those networks should be able to be co-sponsors of a clinical trial.*"
2. "*Ai fini del presente Accordo si definiscono 'Medicinali Sperimentali' i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione* [...] *inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniqualvolta oggetto di studio sia appunto l'associazione o combinazione, e (ii) i medicinali ausiliari e la terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione, qualora inclusi, secondo il protocollo sperimentale, nel confronto fra le diverse strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione.*" https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/2022.11.10_Contratto_conduzione_sperimentazione_clinica_indipendente_medicinali.pdf
3. Articolo 1, comma 1: "[...] *q) sperimentazioni a fini industriali o a fini commerciali: sperimentazioni promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, fatta eccezione per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco o a fini regolatori o a fini commerciali; r) sperimentazioni non a fini industriali o non a fini commerciali* ***ovvero senza scopo di lucro****: sperimentazioni cliniche che presentino i requisiti di cui all'articolo 1, comma 2, lettere a), b), c) e d) del decreto del Ministro della salute in data 17 dicembre 2004,* [...]" (*parte in grassetto aggiunta dall'articolo 1.1.a.1, Decreto Legislativo 14 maggio 2019, n. 52; il Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004 è stato sostituito, in termini analoghi, dal Decreto Ministeriale 30 novembre 2021, n. 8.2.).
4. Decreto Legislativo 200/2007, articolo 6, comma 4: "*I Comitati etici verificano che la sperimentazione presentata ai sensi del decreto del Ministro della salute in data* [17 dicembre 2004] *non sia sperimentazione ai fini industriali. In tale caso gli oneri connessi con tale sperimentazione sono a carico del promotore*".
5. Di questo si è già detto ("I dati. Il futuro della Sanità." Fondazione Roche-Edra, Milano 2022, pp. 19 ss.) parlando dell'affrancamento della ricerca soprattutto osservazionale dalle pastoie di un GDPR inadatto a regolamentare la sperimentazione clinica. Cfr. anche il documento prodotto dal Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1808580/Criticita_etiche_ricerca_osservazionale_06.04.2023.pdf

DISPOSITIVI MEDICI E TECNOLOGIA DIGITALE, TRA SOSTENIBILITÀ E PRIVACY: PROPOSTA PER UN NUOVO PATTO DI COLLABORAZIONE SUI DATI

Silvia Stefanelli
Studio legale Stefanelli e Stefanelli

I processi di digitalizzazione della sanità, accelerati dall'emergenza del COVID e promossi ora dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, sono diventati uno dei temi portanti del disegno della nostra sanità nel futuro. Tale evoluzione – alla quale stiamo già assistendo quotidianamente – non sarà solo di natura organizzativa e/o tecnologica ma altresì culturale, aprendo la strada a nuove possibilità e opportunità.

L'aumento dell'uso della tecnologia comporta, infatti, la creazione – costante e quotidiana – di dati collegati ai pazienti e ai processi di cura: tali dati rappresentano oggi un bene giuridico[1] la cui vita oscilla – nell'agire quotidiano e altresì nella disciplina giuridica – tra la tensione verso la protezione delle persona fisica e la "necessità" di utilizzazione ulteriore dei dati allo scopo di estrarre nuove informazioni.

Su questo tema è opinione comune che la protezione dei dati (*rectius* la protezione delle persone fisiche nel trattamento dei loro dati) sia antagonista alla riutilizzazione dei dati stessi: in altre parole vi è un diffuso sentire circa la grande difficoltà e/o la non compatibilità tra la protezione delle persone fisiche (da una parte) e l'utilizzazione dei dati per usi ulteriori (dall'altra). In realtà tale percepito "antagonismo" è frutto di una non corretta conoscenza e interpretazione del quadro giuridico e rappresenta un approccio culturale che dobbiamo superare, specialmente in ambito sanitario.

In sanità, infatti, i dati sono certamente da proteggere (per proteggere le persone fisiche), ma sono allo stesso tempo anche una fonte incredibile di informazioni ulteriori, che possono consentire di migliorare i processi clinici e organizzativi nonché le scelte di politica sanitaria, potendo altresì migliorare la qualità e sicurezza dei prodotti (software generici, dispositivi medici e farmaci) che vengono utilizzati nel processo di cura. Possono cioè essere utili per una migliore sostenibilità dell'intero sistema.

Per poter allora trovare un punto di equilibro tra "protezione" e "ulteriore utilizzazione", tutti gli attori coinvolti su questo palcoscenico devono cambiare atteggiamento e colla-

borare tra loro. In altre parole le strutture sanitarie pubbliche e private (che raccolgono e producono dati) e le aziende *medical device* e/o le *software house* (che progettano e producono tecnologia e che spesso conservano e organizzano i dati delle strutture sanitarie) non possono continuare – come sta avvenendo ora – a guardarsi con reciproca diffidenza, ma al contrario devono stringere un nuovo "patto di collaborazione sui dati" che consenta di trovare, insieme, le corrette soluzioni per proteggere le persone fisiche e per sfruttare il potenziale di conoscenza che deriva dai dati.

A parer di chi scrive, tale patto potrebbe incentrarsi, in particolare, su due grandi temi:

- da una parte una maggior attenzione e sensibilizzazione delle aziende di produzione di software sui temi della cybersecurity che si trasforma in un livello più alto di sicurezza per le strutture sanitarie utilizzatrici della tecnologia;
- dall'altra una maggior propensione da parte delle strutture sanitarie a condividere i dati che, idoneamente protetti, possono essere un grande bacino di informazioni per un miglioramento della conoscenza dei processi e dei prodotti.

Tale "patto di collaborazione sui dati" tra pubblico e privato trova oggi un suo alveo giuridico anche negli innovativi principi del nuovo Codice degli Appalti (Decreto Legislativo 36/2023).

Senza poter entrare in questa sede nell'analisi specifica del Codice basterà evidenziare che lo stesso introduce una serie di nuovi principi giuridici che vanno ben oltre il mero momento della scelta del contraente per modificare invece l'approccio e la relazione tra pubblico e privato nel nostro ordinamento[2]. In particolare tre sono i principi che, combinati tra loro, possono consentire di immaginare una nuova, legittima collaborazione tra pubblico e privato sul tema dei dati: il "principio del risultato"[3] (in forza del quale la tensione della Pubblica Amministrazione [PA] deve essere volta a ottenere il miglior risultato possibile), il "principio della fiducia"[4] (che, per la prima volta, chiama il pubblico e il privato a relazionarsi tra loro sulla base della reciproca fiducia circa l'azione legittima, trasparente e corretta dell'altra parte) e infine il "principio dell'autonomia contrattuale"[5] (che per la prima volta svincola la PA dal dover utilizzare contratti tipici per aprirle le porte alla possibilità di concludere qualsiasi tipo di contratto, anche atipico e anche gratuito).

Questo nuovo assetto consente di cambiare atteggiamento sul tema dell'utilizzo dei dati per poter valutarne, insieme, le potenzialità. Vediamo allora, nello specifico, quali potrebbero essere gli aspetti di tale collaborazione.

LA MAGGIOR SENSIBILITÀ PER LA CYBERSECURITY DA PARTE DELLE AZIENDE

Secondo il Rapporto Clusit 2023[6], gli attacchi al settore sanità – che già rappresentavano dal 10% al 12% circa degli attacchi in generale – sono saliti al 17% nei primi mesi del 2023, confermando che la sanità non solo è uno dei settori maggiormente colpiti, ma che la situazione continua a peggiorare.

Non vi è dubbio che le infrastrutture della rete informatica sanitaria rappresentino una criticità del sistema, ma ciò non toglie che tecnologia e device utilizzati in ospedale – e ora sempre più anche al domicilio del paziente – rappresentino elementi di altissima vulnerabilità.

Sotto un profilo strettamente giuridico la legislazione finalizzata ad aumentare il livello di sicurezza dei prodotti presenta un ritardo molto importante rispetto a una crescita rilevante degli attacchi.

Infatti:

- per i software qualificati come *medical device* la disciplina vigente è il Regolamento UE 2017/745 (cosiddetto *Medical Devices Regulations*, MDR) che, per la prima volta, ha allargato le tipologie di software rientranti nella nozione di *medical device* ed ha altresì allargato requisiti specifici per l'immissione sul mercato dei software stessi (allegato I, punto 17) richiedendo espressamente la presenza di misure che garantiscano la sicurezza delle informazioni (punto 17.2) nonché contrastino gli accessi non autorizzati (punto 17.4). Tali prescrizioni hanno poi trovato una maggior definizione e dettaglio nelle linee guida del *Medical Device Coordination Group* (MDCG) *2019-16 Guidance on Cybersecurity for medical devices*. La piena applicabilità del Regolamento UE 2017/745 è stata però rinviata (per una serie di motivi, tra cui la complessità dell'intera normativa e la carenza di *notified body*) dal recente Regolamento UE 2023/607 che, per quanto attiene a buona parte dei software, rinvia la piena applicazione al 31 dicembre 2028;
- per i software non qualificati come dispositivi medici (cosiddetti software generici) allo stato non c'è disciplina specifica che regoli progettazione e immissione sul mercato né tanto meno vi sono regole per la sicurezza informatica; tali software seguono quindi le regole (molto generali) della sicurezza dei prodotti di cui agli articoli 102-113 del Codice del Consumo. In ragione però della rilevanza del problema il legislatore comunitario in data 10 maggio 2023 ha approvato il nuovo Regolamento UE 2023/988 sulla sicurezza generale dei prodotti dove all'articolo 6, lettera g) si richiama espressamente l'obbligo del rispetto di misure di protezione per la cybersecurity: tale Regolamento troverà però applicazione solo a fare in data 13 dicembre 2024. In data 15 settembre 2022 è stata poi presentata la Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo a requisiti orizzontali di cibersicurezza per i prodotti con elementi digitali (COM[2022] 454 final): tale Proposta, che si pone proprio l'obiettivo specifico di definire requisiti peculiari per la sicurezza informatica dei prodotti con elementi digitali, sta seguendo l'iter di approvazione in ambito europeo e andrà in approvazione (presumibilmente) nel giro di un paio di anni.

Non si può quindi negare che i tempi legislativi per quanto riguarda le discipline generali sui prodotti siano decisamente molto più lunghi rispetto al veloce aumento di attacchi informatici.

Ciò non impedisce però che le aziende *medical device* e le *software house* possano – peraltro in linea con gli obblighi del Regolamento generale sulla protezione dei dati (*General Data Protection Regulation*, GDPR) – "aumentare il livello di sensibilità e attenzione nei confronti del tema cybersecurity", applicando sin da subito almeno tutte le prescrizioni di *soft law* publicate in questi ultimi anni.

Senza nessuna pretesa di esaustività, solo a titolo di esempio, si segnala che ENISA ha recentemente pubblicato *Health Threat Landscape*[7], prima analisi sul panorama delle minacce informatiche del settore sanitario nella UE, nella quale si identificano le principali minacce, gli attori, gli impatti e le tendenze sulla base dell'analisi degli attacchi informatici che hanno colpito le organizzazioni sanitarie in un periodo di oltre due anni, nonché *Cybersecurity and privacy in AI - Medical imaging diagnosis*[8], Rapporto che insiste sulla ricerca di nuove misure di sicurezza per contrastare le minacce collegate allo sviluppo dell'intelligenza artificiale, ponendo l'accento sulle questioni di privacy e di cybersecurity.

Analogamente l'applicazione di tutte le tecnologie avanzate per la privacy (note anche come "Privacy-Enhancing Technologies" o PET) appare come cardine per garantire un sistema di sicurezza contro gli attacchi informatici.

Sul punto recente il Comitato di esperti delle Nazioni Unite sui *big data* e la scienza dei dati per le statistiche ufficiali ha pubblicato la *UN Guide on Privacy-Enhancing Technologies for Official Statistics*[9]: il documento, che ha portata generele, si concentra sulle tecnologie di miglioramento della privacy (PET) che proteggono i dati, in modo che i vantaggi dell'utilizzo dei dati per le statistiche ufficiali possano essere realizzati riducendo al minimo i rischi per la privacy per coloro che affidano i propri dati personali agli uffici statistici nazionali. Come affermato nelle pagine del sito web delle Nazioni Unite, "*le tecnologie di miglioramento della privacy (PET) generalmente assicurano che i dati siano protetti durante tutto il loro ciclo di vita*".

Tale approccio proattivo nei confronti di questo tema da parte delle aziende software potrebbe essere senza dubbio di grande ausilio anche per le strutture sanitarie.

LA MAGGIOR PROPENSIONE A CONDIVIDERE I DATI DA PARTE DELLE STRUTTURE SANITARIE

Altro tema oggetto di una possibile e nuova visione del mondo dei dati è quello della condivisione dei dati stessi: tale tema chiama le strutture sanitarie ad aprirsi a un nuovo approccio. L'attuale atteggiamento delle strutture è infatti di chiusura, quasi che il possibile riutilizzo dei dati da parte delle aziende private sia – di per sé – un elemento eticamente disdicevole. Tale approccio appare non solo dannoso per lo sviluppo e la crescita sociale, ma altresì anche contrario al quadro normativo.

In primo luogo, preme precisare che lo stesso GDPR si pone come finalità quella di proteggere le persone fisiche ma altresì anche quella di facilitare la libera circolazione dei dati (articolo 1).

Tutto il più recente quadro comunitario frutto della *Strategia europea in materia di dati*[10] è finalizzato a creare un mercato unico dei dati, dove i dati stessi possano circolare e creare ricchezza: in ambito sanitario poi in data 3 maggio 2022 è stata presentata la Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio sullo spazio europeo dei dati sanitari COM(2022) 197 final[11] (cosiddetto EHDS) il cui obiettivo è quello di creare uno spazio europeo per la condivisione dei dati sanitari che, quindi, non è negativa, ma è anzi oggi favorita dall'ordinamento giuridico.

In attesa poi della piena attuazione del Regolamento EHDS, lo stesso GDPR non pone nessuna limitazione alla condivisione dei dati, previa la corretta identificazione della base giuridica per tale trattamento.

Sulle corrette modalità di condivisione, poi, il 27 gennaio 2023 ENISA ha pubblicato un interessante report, *Engineering Personal Data Sharing*[12]. L'obiettivo di ENISA è descrivere le modalità tramite cui la sicurezza informatica può contribuire nel contesto del *data sharing* alla protezione dei dati che vengono condivisi tra diversi soggetti, utilizzando soluzioni tecnologiche basate su tecniche di crittografia avanzata quali *Attribute-Based Encryption* (ABE), *Proxy Re-Encryption* (PRE). Quindi, oggi abbiamo anche indicazioni di *soft law* che ci garantiscono "come" condividere in sicurezza.

VALUTAZIONI CONCLUSIVE

La proposta di chi scrive su un nuovo "patto di collaborazione sui dati" nasce dall'esperienza pratica, dal prendere atto che, da una parte, un miglior utilizzo dei dati potrebbe essere di grande aiuto all'intero ecosistema (pubblico e privato) e che, dall'altra, la scarsa consapevolezza della materia (senza dubbio complessa) porta a un "non fare", dannoso per tutti.

Forse è tempo di alzare lo sguardo, di capire che la nostra vita è immersa nei dati e che un nuovo approccio collaborativo tra pubblico e privato su questo tema non può che portare a un vantaggio per tutti.

NOTE E BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Che i dati siano un bene giuridico è qualificazione ormai accettata da tutti. Un'analisi interessante su questo tema nel libro Ricciuto V. L'equivoco della privacy. Persona vs dato personale. Edizioni Scientifiche Italiane, 2022.
2. Caringella F. Il nuovo Codice dei contratti pubblici: riforma o rivoluzione? Relazione al Convegno su Il Nuovo Codice dei Contratti Pubblici, AIGA - Cagliari, 9-10 giugno 2023. https://www.giustizia-amministrativa.it/
3. Articolo 1 del Decreto Legislativo 36/2023.
4. Articolo 2 del Decreto Legislativo 36/2023.
5. Articolo 8 del Decreto Legislativo 36/2023.
6. Rapporto Clusit 2023 sulla sicurezza ICT in Italia.

7. ENISA. Health Threat Landscape. https://www.enisa.europa.eu/publications/health-threat-landscape
8. ENISA. Cybersecurity and privacy in AI - Medical imaging diagnosis. https://www.enisa.europa.eu/publications/cybersecurity-and-privacy-in-ai-medical-imaging-diagnosis
9. UN BigData. UN Guide on Privacy-Enhancing Technologies for Official Statistics. https://unstats.un.org/bigdata/task-teams/privacy/guide/index.cshtml
10. Commissione europea. Strategia europea in materia di dati. https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/european-data-strategy_it
11. EUR-Lex. Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio sullo spazio europeo dei dati sanitari. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX-%3A52022PC0197
12. ENISA. Engineering Personal Data Sharing. https://www.enisa.europa.eu/publications/engineering-personal-data-sharing

PARTNERSHIP PUBBLICO-PRIVATO E SOSTENIBILITÀ

Alessandro De Nicola
Presidente, The Adam Smith Society

PARTENARIATO PUBBLICO-PRIVATO, CONTRATTO DI LUNGO PERIODO CHE COMBINA LA CAPACITÀ DI SPESA DEGLI ENTI PUBBLICI CON QUELLA DI FARE INNOVAZIONE DEL PRIVATO: I PASSI NECESSARI PER GARANTIRE IL SUO SUCCESSO NELL'ASSISTENZA SANITARIA

L'entrata in vigore del Decreto Legislativo n. 36/2023 (di seguito "Codice degli Appalti"), tra gli altri interventi, ha apportato anche un mutamento nelle modalità di interazione tra le Pubbliche Amministrazioni e le imprese private, ridefinendo altresì la nozione di Partenariato Pubblico-Privato (PPP). In tal senso il Codice degli Appalti, nell'ottica di semplificazione e razionalizzazione della materia dei contratti pubblici, ha chiarito che il PPP non costituisce una tipologia contrattuale da contrapporre al contratto di concessione – come poteva apparire dalla disciplina previgente – "*bensì una complessa operazione di tipo economico in cui vi rientra, in rapporto di genere a specie, anche l'accordo concessorio*"[1].

Pertanto, l'articolo 174 del Codice degli Appalti offre una definizione di PPP, che consiste nell'identificare quest'ultimo come un'operazione economica che presenta le seguenti caratteristiche:

- l'ente pubblico concedente instaura un rapporto contrattuale con uno o più operatori economici privati, caratterizzato da una durata mediamente lunga, al fine di realizzare congiuntamente un obiettivo al quale è sotteso un interesse pubblico;
- gli operatori privati che intervengono nel PPP apportano una parte significativa delle risorse finanziarie necessarie alla realizzazione dell'obiettivo comune, assumendo su di sé una buona parte del rischio operativo;
- sono gli operatori privati che hanno il compito di realizzare e gestire il progetto, mentre la parte pubblica definisce gli obiettivi e ne verifica l'attuazione;
- il rischio operativo relativo alla realizzazione dei lavori o alla gestione dei servizi resta quindi in capo agli operatori privati[1].

Per il loro carattere generale, le norme sul PPP – contenute nel libro IV del Codice degli Appalti, rubricato "Del partenariato pubblico-privato e delle concessioni", che precedono quindi la disciplina delle figure contrattuali tipiche (quali la concessione, la locazione finanziaria e il contratto di disponibilità) – sono volte a favorire la collaborazione tra settori pubblici e privati per lo sviluppo di progetti di interesse comune.

Infatti, il PPP è un modello di cooperazione tra enti pubblici e imprese private finalizzato alla realizzazione di progetti di rilevanza pubblica, che mirano a garantire il finanziamento, la costruzione, il rinnovamento, la gestione o la manutenzione di una infrastruttura o la fornitura di un servizio. Tra i vantaggi per i soggetti pubblici che possono derivare dalla conclusione di un PPP si rinviene, *inter alia*:

- la messa a disposizione di risorse, che possono essere fornite dai soggetti privati, senza gravare sul bilancio pubblico e dunque riducendo il peso degli investimenti sulla collettività;
- l'accesso a tecnologie avanzate e a soluzioni innovative, nonché a risorse dotate di competenze specializzate, garantendo quindi la messa a disposizione degli strumenti necessari alla realizzazione di progetti efficienti;
- il trasferimento dei rischi dal soggetto pubblico al soggetto privato, riducendo quindi l'impatto finanziario di eventuali ritardi sui conti pubblici;
- una chiara definizione di ruoli, responsabilità e metriche di performance, garantendo un maggior livello di *accountability* dei soggetti coinvolti nella realizzazione di ciascun investimento.

Ebbene, l'utilizzo di tale istituto nel settore sanitario potrebbe quindi aiutare il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) a rispondere alle esigenze del momento e a coprire le esigenze del futuro. Ciò in quanto si prospettano per il SSN numerose sfide, molte di esse accumunate da una generale esigenza di innovazione del settore sanitario, spingendo la prestazione dei servizi sanitari verso livelli sempre più elevati di eccellenza e specializzazione. Anche la prestazione dei servizi sanitari in modo sostenibile è certamente una delle sfide che il SSN si trova a dover affrontare. Con ciò si fa riferimento sia agli aspetti relativi al rinnovamento e all'efficientamento energetico degli edifici in cui hanno sede le strutture medico-sanitarie sia agli aspetti relativi all'innovazione dei macchinari e delle tecnologie e alla promozione di un servizio sanitario più efficiente.

A fronte di tale scenario, laddove ci si aspetterebbe un incremento della spesa pubblica per far fronte alle esigenze presenti e future, i fondi a disposizione sono invece sempre meno. In tal senso, la contingenza delle risorse finanziarie rischia di essere un ostacolo all'evoluzione del SSN verso un processo dinamico di innovazione e cambiamento, mettendo a dura prova la sua capacità di fornire cure di alta qualità e, ancor di più, di fornire tali cure in modo sostenibile.

Infatti, la spesa sanitaria pubblica del nostro Paese per l'anno 2022, secondo il report di Fondazione GIMBE, si attesta al 6,8% del PIL (Prodotto Interno Lordo), sotto di 0,3 punti percentuali rispetto alla media OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Svilup-

po Economico) – che è pari al 7,1% – e alla media europea, anch'essa pari al 7,1%. Pertanto, "[s]*ono 13 i Paesi dell'Europa che in percentuale del PIL investono più dell'Italia, con un gap che va dai +4,1 punti percentuali della Germania (10,9% del PIL) ai +0,3 dell'Islanda (7,1%)*". Inoltre, "[i]*l gap è forte anche per la spesa sanitaria pro-capite: in Italia è pari a 3.255 dollari, rimanendo al di sotto sia della media OCSE (3.899 dollari) con una differenza di 644 sia della media dei Paesi europei (4.128) con una differenza di 873. E in Europa sono ben 15 Paesi a investire più di noi in sanità, con un gap che va dai +583 della Repubblica Ceca (3.838) ai +3.675 della Germania (6.930)*"[2].

Peraltro, secondo la Nota di Aggiornamento al Documento di Economia e Finanza (NADEF) del settembre 2023, in quest'anno la spesa sanitaria dovrebbe ridursi al 6,6% del PIL e tale percentuale è prevista in diminuzione negli anni successivi.

Pertanto, "[q]*uesta situazione ha comportato un progressivo invecchiamento del patrimonio immobiliare – e tecnologico – del SSN che si traduce, nel breve periodo, nella difficoltà di garantire standard tecnici di sicurezza adeguati e nell'aumento delle spese manutentive e di gestione per continuare a garantire l'erogazione del servizio. Nel medio e lungo periodo, vi è il rischio di compromettere seriamente la capacità di fornire servizi sanitari adeguati ai bisogni di salute emergenti e in generale la sostenibilità non soltanto economica, ma anche ambientale e sociale, del SSN. Recenti stime di SDA Bocconi elaborate per la Banca Europea degli Investimenti quantificano in circa 32 miliardi il gap di investimenti nel settore* [...]"[3].

Come riportato all'interno del Rapporto Oasi 2021 – *Strategie di gestione e valorizzazione del patrimonio immobiliare delle Aziende del SSN*, pubblicato dall'Università Bocconi – da una parte, "*circa il 58% del patrimonio immobiliare del SSN risale a prima del 1970*" ed è quindi costituito da edifici altamente energivori e poco idonei alla prestazione dei moderni modelli di servizio. D'altra parte, i dati di Confindustria indicano che oltre il 50% delle apparecchiature tecnologiche presenti nelle strutture sanitarie italiane ha superato la sua vita utile[3].

Le sfide che il SSN si trova a dover affrontare sono quindi numerose, tra queste:

- ripensare la rete sanitaria, con investimenti materiali e immateriali, al fine di supportare nuovi modelli assistenziali in un'ottica *One Health* (di cui si parlerà più ampiamente di seguito) che tenga conto dell'evoluzione dei modelli di assistenza in presenza e a distanza;
- rendere il patrimonio sanitario più sostenibile dal punto di vista climatico, in linea con gli obiettivi dell'Unione europea in materia di cambiamenti climatici e di efficienza energetica;
- ottimizzare l'uso delle risorse, compresa la leva sulla liquidità privata e la propensione dei risparmiatori a investire in servizi pubblici di alta qualità;
- affrontare il deficit di competenze nella pianificazione, realizzazione e gestione degli investimenti nel settore sanitario[3].

Ebbene, come anticipato, poste le sfide del SSN, una possibile soluzione potrebbe derivare dalla realizzazione di una collaborazione tra pubblico e privato, mediante la de-

finizione di accordi di PPP, volti, *inter alia*, alla realizzazione di nuove infrastrutture sanitarie, interventi di efficienza energetica e investimenti nella transizione digitale.

In merito, vi sono tuttavia preoccupazioni storiche legate ai PPP, che potrebbero essere superate promuovendo la collaborazione efficace tra il settore pubblico e privato, con l'obiettivo di affrontare e vincere le sfide cruciali della sanità italiana che, se affrontate unicamente con finanziamento pubblico, potrebbero condurre a un inevitabile aggravio della pressione fiscale sui contribuenti.

Il coinvolgimento dei privati in questo settore potrebbe portare quindi numerosi vantaggi. Rilevanti benefici potrebbero essere rinvenuti nell'ambito macroeconomico, quali addizionalità finanziaria e realizzazione di opere mediante investimenti *off balance sheet* (e, dunque, che esulano dal bilancio dello Stato). Inoltre, il privato, nell'ambito di una valutazione preliminare di sostenibilità finanziaria dell'investimento, può decidere con maggiore libertà dove dirigere il flusso di denaro; ciò gli consente una maggiore ampiezza di indirizzo dei propri investimenti, anche verso iniziative che, in caso di insuccesso, per l'investitore pubblico sarebbero poco giustificabili di fronte all'opinione pubblica. Ciò in quanto all'investitore pubblico è richiesta una maggiore cautela nella scelta di allocazione dei denari pubblici, laddove ogni eventuale fallimento si rifletterebbe sulla collettività. Pertanto, l'investitore pubblico tende a dirigere i propri investimenti verso scelte che, in caso di insuccesso, potrebbero essere giustificabili e sostenibili (per esempio, in settori dove potrebbe non esservi ancora la presenza di investimenti privati, ma sussiste un'esigenza medica non trascurabile).

Vi sono poi ulteriori vantaggi legati alla maggiore efficienza nella realizzazione di opere da parte dei privati, che dispongono di una maggiore libertà di azione, non solo sulla scelta dell'opera su cui investire, ma anche sulle modalità di realizzazione della stessa, non dovendo sottostare alle lungaggini tipiche della burocrazia pubblica.

In particolare, nel contesto dei PPP, gli operatori economici sono incentivati a completare gli investimenti in tempi molto più brevi rispetto agli appalti "tradizionali", poiché i ricavi (spesso sotto forma di canone di disponibilità, soprattutto nel settore sanitario) sono percepiti soltanto alla realizzazione dell'opera. Ciò costituisce una forte motivazione per gli operatori economici a rispettare i tempi e i costi previsti e a concludere la fase di investimento in modo efficiente. Vi sono, inoltre, importanti aspetti legati al trasferimento del rischio operativo dal soggetto pubblico agli operatori privati (sia in fase di costruzione/investimento sia in fase di gestione dell'investimento).

Inoltre, alle sfide di cui si accennava poc'anzi, si aggiungono anche quelle previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), che il Governo ha definito al fine di gestire i fondi del *Next Generation EU*, strumento di ripresa e rilancio economico introdotto dall'Unione europea per risanare le perdite dovute alla pandemia. Secondo quanto riportato dal Ministero della Salute si evince come il PNRR abbia destinato alla "Missione Salute" circa 15 miliardi di euro al fine di sostenere investimenti a beneficio del SSN.

Tuttavia, il PNRR non si concentra soltanto sull'allocazione delle risorse finanziarie, ma pone l'accento anche sul raggiungimento di risultati concreti in ambiti chiave, tra cui l'e-

quità nell'accesso alle cure mediche. Questo aspetto diventa particolarmente rilevante soprattutto se valutato alla luce della Delibera ANAC n. 432/2022, emessa lo scorso settembre, la quale espressamente favorisce la collaborazione tra pubblico e privato per la realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR. Dunque, al fine di realizzare al meglio le due missioni previste dal Piano in ambito sanitario – rispetto alle quali si rimanda al paragrafo successivo, ma che, in sintesi, si sostanziano nella creazione di reti di prossimità, strutture intermedie e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale, nonché nell'innovazione, ricerca e digitalizzazione del SSN – la chiara individuazione dell'*accountability* di ciascun operatore coinvolto diviene essenziale al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi prefissati dal PNRR. Attraverso il PPP vi è una chiara definizione a monte delle responsabilità di ciascun operatore (pubblico e privato) coinvolto.

A tal proposito, i soggetti pubblici dovrebbero focalizzare l'obiettivo da raggiungere e l'interesse pubblico da soddisfare alla base dello stesso, per poi passare alla valutazione delle risorse di cui dispongono per il suo conseguimento, in termini di denaro, tempo e competenze. Laddove tali risorse non possano essere reperite al proprio interno, i soggetti pubblici dovrebbero quindi spingersi verso il mondo degli operatori privati per attingere alle risorse necessarie.

È in tal senso che il PPP può costituire uno strumento utile al soddisfacimento delle esigenze del settore sanitario, fornendo risposte più rapide alle numerose sfide.

Tuttavia, è cruciale fare attenzione a non richiedere agli operatori privati di assumersi le responsabilità che derivano invece dall'operato del SSN. Da questa prospettiva, i contratti di PPP dovrebbero essere basati su approcci di co-progettazione e co-responsabilizzazione e non costituire una mera esternalizzazione di servizi. L'obiettivo dovrebbe quindi essere quello di promuovere un modello di governance collaborativa, garantendo così le risorse, specialmente in termini di capacità operative, per il raggiungimento dei numerosi obiettivi di interesse pubblico, che non potrebbero essere reperite unicamente nel mondo pubblico. Infatti, lo scopo del PPP è quello di creare sinergie tra il settore pubblico e privato, in cui entrambi i partner lavorano insieme per raggiungere obiettivi strategici comuni, supportati da incentivi appropriati a consentirne la realizzazione. Laddove mancasse una chiara determinazione degli incentivi, il PPP rischierebbe infatti di diventare inefficiente e di generare un beneficio finanziario molto inferiore al suo potenziale. Tuttavia, è proprio da una concezione più ampia e ambiziosa del PPP che emergono i vantaggi sostanziali di questo approccio. Per questo un altro elemento essenziale per il buon funzionamento del PPP è certamente quello della corretta programmazione e definizione della *pipeline* di realizzazione del progetto, per consentire agli operatori privati di mettere in campo le migliori competenze e le più adeguate risorse.

Sotto tutti questi aspetti e poste le dette condizioni, il PPP può quindi costituire uno strumento efficace per far fronte alle contingenze del momento e per realizzazione degli obiettivi di cui al PNRR in ambito sanitario. Inoltre, si evidenzia come l'obiettivo di realizzare prestazioni sanitarie in modo sempre più sostenibile, avendo conto di quelli

che sono gli impatti dell'attività svolta sull'ambiente e sul contesto sociale circostante, consente di attirare verso il mondo della sanità anche investitori attenti agli aspetti ESG[3] (*Environmental, Social, Governance*). Si demanda quindi alla Pubblica Amministrazione il buono e corretto utilizzo di questi ingredienti, al fine di far funzionare l'esperimento.

PRIORITÀ DI INVESTIMENTI PER IL SSN: GLI ASPETTI PER GUIDARE L'IMPLEMENTAZIONE DEL PARTENARIATO PUBBLICO-PRIVATO PIÙ CONVENIENTE

L'articolo 175 del Codice degli Appalti prevede che il ricorso al PPP debba essere preceduto da un'attenta valutazione preliminare circa la sua convenienza e fattibilità. Infatti, quando si ipotizza una collaborazione pubblico-privata – come accennato nel precedente paragrafo – occorre innanzitutto chiedersi quale sia l'interesse pubblico che si vuole realizzare, valutare se la Pubblica Amministrazione abbia a disposizione beni ovvero know-how da apportare al progetto, valutare i potenziali soggetti privati interessati alla cooperazione con l'ente pubblico, nonché analizzare con attenzione il quadro giuridico, istituzionale, territoriale e organizzativo in cui collocare il PPP.

Nel PPP in ambito sanitario, ciò che rileva è la finalità (di interesse pubblico) cui esso è preposto e alla cui realizzazione il medesimo deve essere assoggettato. Agli enti pubblici che decidono di stabilire partnership durature, siano esse contrattuali ovvero istituzionalizzate con soggetti privati, è richiesta una capacità di supervisione, di vigilanza e di valutazione dei risultati (anche in forma congiunta con il soggetto partner) e, quindi, un elevato grado di coinvolgimento e di assunzione di responsabilità, che sono all'opposto di qualsiasi forma di abdicazione di funzioni o di doveri pubblici[4].

A tal fine, le Pubbliche Amministrazioni, nella scelta di ricorrere a detto istituto, dovrebbero essere guidate da una serie di princìpi, i quali garantiscano che il ricorso al PPP sia la soluzione maggiormente conveniente per l'ente pubblico e per i cittadini.

In particolare, gli aspetti principali sui quali tale valutazione deve concentrarsi sono:

- *benefici pubblici*: in che modo il ricorso a tale istituto sia in grado di contribuire al benessere e all'interesse pubblico. Questo dovrebbe essere il principale driver delle decisioni, assicurando che i cittadini e la comunità traggano vantaggio dal progetto;
- *analisi dei costi vs benefici*: tale analisi, oltre a confrontare il vantaggio dei PPP rispetto alle alternative, deve includere anche una valutazione completa degli impatti finanziari a lungo termine;
- *trasparenza*: le decisioni dovrebbero essere prese in modo trasparente e basate su dati accurati e oggettivi. Le informazioni sul PPP dovrebbero essere rese accessibili al pubblico;
- *competitività*: assicurarsi che il processo di selezione del partner privato sia competitivo e che ci sia una concorrenza effettiva tra gli offerenti per ottenere le migliori condizioni per l'ente pubblico;

- *gestione del rischio*: valutare attentamente i rischi associati al PPP – afferenti aspetti di natura finanziaria, operativa, legale e reputazionale – e sviluppare strategie per mitigarli;
- *responsabilità e controllo*: definire chiaramente le responsabilità dell'ente pubblico e del partner privato nel corso del progetto e stabilire meccanismi di controllo per garantire che le prestazioni siano allineate agli obiettivi stabiliti, attraverso una valutazione periodica, al fine di avere l'opportunità di apportare eventuali correzioni o miglioramenti;
- *benefici a lungo termine*: considerare gli impatti a lungo termine del PPP, incluso l'impatto sul bilancio pubblico, la sostenibilità e la capacità dell'ente pubblico di mantenere e gestire l'infrastruttura nel tempo.

È in tal senso che il PPP consente di perseguire obiettivi strategici per il SSN stimolando il mercato a individuare soluzioni innovative abbandonando la semplice logica del *Value for Money*, cioè il criterio di valutazione delle offerte secondo il miglior rapporto qualità/prezzo applicato nell'appalto tradizionale, incanalando il concetto più ampio di *Value for Society*[5].

Infatti, in questo modo, il SSN riuscirebbe ad affrontare le numerose sfide che, come si è detto, afferiscono anche all'ambito della sostenibilità. Il perseguimento di obiettivi di sostenibilità in ambito sanitario non dovrebbe essere legato soltanto a una mera questione di compatibilità finanziaria, ma dovrebbe essere ispirato anche al soddisfacimento di interessi pubblici.

In tal senso, non si può negare come un'impresa privata potrebbe più facilmente indirizzare i propri investimenti verso scelte più sostenibili. Lo sviluppo sostenibile in ambito sanitario si traduce con una serie di iniziative che intervengono su diversi aspetti, tra cui un utilizzo responsabile e razionale delle risorse naturali, la promozione di stili di vita sostenibili e sani al fine di prevenire l'insorgenza delle malattie, la prevenzione della salute e sicurezza sui luoghi di lavoro attraverso progetti dedicati, la gestione sostenibile dei rifiuti, l'efficientamento energetico degli edifici in cui hanno sede le strutture sanitarie[6].

L'*Agenda 2030*, sottoscritta nel settembre 2015 da 193 Paesi membri dell'ONU (Organizzazione delle Nazioni Unite), si articola in *17 Sustainable Development Goals*, tra questi, l'Obiettivo 3 riguarda il tema della salute e viene riassunto con il seguente slogan: "Assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età". Infatti, secondo l'approccio promulgato dall'*Agenda 2030*, la salute è strettamente correlata al contesto sociale, economico e culturale nel quale è inserita e, di conseguenza, un suo sviluppo sostenibile non può prescindere da questi fattori. In poche parole, perché ci sia innovazione sostenibile, si deve adottare un approccio che tenga conto del miglioramento non soltanto del contesto sanitario, ma anche del tessuto socioeconomico in cui il medesimo è inserito.

Sul punto, il Position Paper "Salute e non solo Sanità. Come orientare gli investimenti in sanità in un'ottica di sviluppo sostenibile", pubblicato nel 2020 dall'Alleanza Italiana per lo Sviluppo Sostenibile (ASviS), riporta che "[n]*ell'ottica di sviluppo sostenibile in sanità, il tema della collaborazione, tra discipline diverse e diversi professionisti, è centrale. Per approccio One Health, si intende, infatti, una strategia multidisciplinare per la salute globale che tenga conto dell'impatto sulla salute delle scelte operate in ambito sociale, economico e ambientale. Nato nel 2004 nel corso di una conferenza della Wildlife Conservation Society, dal concetto di interconnessione tra la salute umana e quella animale si è a oggi espanso fino a racchiudere l'impatto dell'ambiente e della società sulla salute, come l'inquinamento delle risorse ambientali, il cambiamento climatico o la perdita di biodiversità. In termini di governance sanitaria l'approccio One Health identifica una strategia di cooperazione che possa portare a uno sviluppo armonico e rispettoso degli equilibri tra sfera naturale, sociale e istituzionale, delle compatibilità globali e delle esigenze delle generazioni future*". All'interno di tale Rapporto si fa, inoltre, riferimento alla "*resilienza trasformativa*", ovvero a "*un approccio che consolidi le capacità di resistenza e tenuta delle forze sociali ed economiche in campo, ma lo faccia in un'ottica di ripensamento del modello di sviluppo in termini di sostenibilità e circolarità*".

Inoltre, il Rapporto dell'ASviS sottolinea come sia importante guardare con aspetto metodologico al rapporto tra sociale e sanitario, impiegando i fondi anche in altri settori ancillari, che potrebbero quindi coadiuvare lo sviluppo della salute, quali la tutela dell'ambiente e dello stile di vita. In aggiunta si evidenzia la necessità di garantire piani di investimento in grado di evitare sovrapposizioni delle risorse finanziarie nel medesimo ambito, operando un'attenta programmazione degli investimenti, mediante il coinvolgimento dei diversi *stakeholders*[6].

In questa stessa ottica si colloca anche il PNRR con specifico riferimento alla Missione Salute, che si articola intorno a due principali assi: l'asse *Reti di prossimità, strutture intermedie e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale* e l'asse *Innovazione, ricerca e digitalizzazione del SSN*. Per quanto riguarda il primo asse, gli investimenti sono orientati a promuovere il potenziamento dell'assistenza domiciliare anche tramite l'uso della telemedicina, la creazione delle Case della Salute, quale punto di riferimento per attività di prevenzione e presa in carico, e la creazione degli Ospedali di Comunità di media/bassa intensità clinica per favorire l'appropriatezza delle cure. Nel secondo asse troviamo, invece, l'ammodernamento del parco tecnologico e digitale delle strutture sanitarie, investimenti in ambito di salute e sicurezza sui luoghi di lavoro e nella formazione del personale, il potenziamento della ricerca tramite la riorganizzazione della governance degli IRCCS e gli investimenti per la ricerca biomedica, il potenziamento nell'uso del Fascicolo Sanitario Elettronico e l'utilizzo di modelli predittivi che permettano di programmare prestazioni in linea con le caratteristiche della popolazione e l'evoluzione dei bisogni sanitari. La transizione verso la sostenibilità del SSN dipenderà dunque dalla capacità di cogliere queste opportunità, tramite l'attuazione di interventi sostanziali che siano in grado di garantire il raggiungimento dei target dell'"Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile" dell'ONU[6].

REPORT OMS EUROPA: RAPPORTO TRA PUBBLICO E PRIVATO IN SANITÀ

Anche il Rapporto *Public–private partnerships for health care infrastructure and services: policy considerations for middle-income countries in Europe* – pubblicato dall'OMS Europa nei primi mesi del 2023 – affronta il tema del PPP, considerandolo uno strumento in grado di raccogliere fondi e promuovere le necessarie riforme dei sistemi sanitari (il "Rapporto").

Tale Rapporto si sofferma sull'utilizzo dei PPP da parte dei Paesi a medio reddito all'interno della regione europea, i quali, in virtù della scarsa capacità nell'assistenza primaria e delle infrastrutture obsolete, individuano nei PPP una possibile soluzione a tali problematiche, alleggerendo, altresì, i bilanci sanitari, già sotto pressione.

Il Rapporto rileva che, per essere efficaci, i PPP devono essere parte integrante delle strategie di finanziamento, di approvvigionamento e organizzative dei Paesi in ambito sanitario. Questo è un punto particolarmente importante, poiché secondo il Rapporto vi sono evidenze che portino a concludere che i PPP tendono a impegnare eccessivamente le entrate future. Ciò potrebbe avvenire, per esempio, stipulando contratti a costi troppo elevati per le autorità pubbliche, facendo ricaderne il peso sugli utenti del servizio e, pertanto, sulla collettività. Il Rapporto, inoltre, distingue tre modelli principali di PPP, illustrati di seguito.

- *Modello 1*: il settore pubblico identifica i servizi specialistici (come la dialisi, la radioterapia e il *day surgery*) o servizi diagnostici (come servizi di laboratorio, diagnostica per immagini e medicina nucleare) che devono essere forniti da un operatore privato. L'operatore privato finanzia i costi iniziali del capitale. Il pagamento all'operatore è effettuato dal Governo sulla base di un modello annuale pro capite o per trattamento (o una combinazione), e in alcuni casi di ticket per gli utenti.
- *Modello 2*: il partner del settore privato gestisce progettazione, costruzione, finanziamento e gestione di strutture sanitarie (come ospedali, strutture ambulatoriali, policlinici, centri di assistenza primaria e cliniche materne e pediatriche); la gestione dei servizi clinici rimane al settore pubblico. I contratti durano in genere più di trent'anni e possono includere l'esternalizzazione della cosiddetta gestione delle strutture *soft* (come il catering, pulizia e lavanderia). Il pagamento all'operatore privato viene effettuato dal Governo, di solito sulla base di un canone di disponibilità adeguato alle prestazioni. Vi sono poi alcuni pagamenti *a latere* che restano a carico degli utenti, seppur con costi limitati (per esempio, le tariffe per il parcheggio degli ospedali).
- *Modello 3*: l'operatore privato gestisce le attività di progettazione, costruzione, finanziamento e gestione delle strutture sanitarie (come ospedali, strutture ambulatoriali o poliambulatori, centri di assistenza primaria e cliniche materno-pediatriche), nonché l'intera gamma di servizi clinici associati a lungo termine. In genere tali contratti hanno una durata tra i dieci e i trent'anni. Il pagamento all'operatore privato viene effettuato di solito sulla base di un budget globale prospettico che comprende il costo del capitale dell'operatore e anche i pagamenti da parte degli utenti[7].

Tali modelli presentano combinazioni diverse di costi, rischi e benefici. Per esempio, il *Modello 1* può migliorare la qualità delle infrastrutture e dei servizi medici specializzati,

ma può comportare costi più elevati e rischi per la spesa pubblica. Per questo motivo, il Rapporto raccomanda alle autorità pubbliche di assicurarsi di poter sostenere i costi senza compromettere altri obblighi sociali e senza ridurre gli investimenti in aree che difficilmente rientrano nei progetti di PPP, quale, per esempio, l'assistenza primaria.

Tra le altre raccomandazioni, il Rapporto suggerisce di iniziare con i PPP "in piccolo", implementando progetti pilota più piccoli come servizi clinici o diagnostici specializzati, e di sviluppare nel tempo la capacità delle autorità pubbliche per questo tipo di partnership, arrivando soltanto in un momento successivo alla stipulazione di PPP relativi ad aree di servizio più complesse.

Al fine di ottimizzare i PPP nel settore sanitario, il Rapporto illustra una serie di passi concreti che possono essere compiuti dai soggetti pubblici. In primo luogo, prima di impegnarsi in questo tipo di partnership, i Ministeri della Salute dovrebbero stabilire le priorità tra le aree o i servizi del sistema sanitario che richiedono investimenti. In secondo luogo, dovrebbero concordare il modo migliore per finanziare questi investimenti, attuando i PPP solo se rappresentano la soluzione più efficace da un punto di vista finanziario e, in particolare, effettuare un'attenta analisi dei costi relativi alla realizzazione dell'investimento.

Ovviamente – aggiungo – l'aspetto finanziario non va disgiunto da quello dell'efficacia della prestazione e perciò solo un assetto competitivo tra diversi *providers* potrà conseguire il miglior rapporto qualità-prezzo.

Inoltre, secondo il detto Rapporto, le autorità pubbliche devono avere la capacità interna di elaborare un piano strategico complessivo per l'ammodernamento delle infrastrutture sanitarie (la decisione di investimento) e di finanziarlo in modo da garantire la sostenibilità finanziaria del sistema sanitario in futuro (la decisione di acquisto).

Infine, poiché molti PPP possono svolgersi a livello locale, le autorità pubbliche devono avere la capacità interna di supportare le autorità sanitarie locali nella gestione dei processi di appalto competitivo, nella progettazione di contratti efficaci e nel monitoraggio delle prestazioni contrattuali[8].

Un'area di possibile applicazione del PPP potrebbe essere quella relativa all'ambito della prevenzione delle malattie in ambito sanitario, collegando gli investimenti attuali a un risparmio di spesa futura, contribuendo alla prevenzione delle malattie e quindi a una futura – auspicabile – riduzione dei costi sanitari a lungo termine per la cura delle medesime malattie. In tal senso, potrebbe alimentarsi un circolo virtuoso in cui gli investimenti iniziali potrebbero condurre a un futuro risparmio economico, nonché garantire una popolazione più sana.

MISURE DEI GOVERNI PER OTTIMIZZARE L'USO DEL PARTENARIATO PUBBLICO-PRIVATO NELL'ASSISTENZA SANITARIA

Il Rapporto, inoltre, si sofferma sull'analisi di alcune misure concrete che i Governi possono intraprendere al fine di ottimizzare l'uso del PPP.

La prima condizione, affinché i PPP siano implementati con successo, consiste nella determinazione del ruolo del PPP nell'ambito della rete dei fornitori. In tal senso, il Rapporto evidenzia come i PPP debbano essere parte integrante di un piano strategico che contempla in modo chiaro i costi, i benefici e i rischi associati all'investimento. La seconda condizione evidenzia l'importanza di analizzare anche i costi a lungo termine derivanti dal PPP. Infatti, il Rapporto sottolinea come in alcuni Paesi i costi capitali e di manutenzione delle strutture sanitarie siano finanziati separatamente rispetto ai servizi. Risulta, dunque, importante pianificare come coprire i costi relativi alla manutenzione e al mantenimento delle strutture, posto l'investimento iniziale. Ai soggetti pubblici è quindi richiesta anche un'analisi prospettica relativa ai costi del mantenimento nel tempo degli investimenti iniziali. Infatti, tali costi potrebbero comportare l'esigenza di finanziamenti supplementari da parte dei soggetti pubblici. Il Rapporto evidenzia quindi l'importanza di non arrivare a una condizione di *overinvestment*, ma di valutare attentamente – prima di procedere con un PPP per dare seguito alla realizzazione di un progetto – anche i costi futuri e i potenziali obblighi finanziari che potrebbero sorgere in relazione al medesimo investimento.

Il terzo e ultimo punto su cui si sofferma il Rapporto attiene quindi all'importanza di realizzare un PPP che sia efficace, verificando preliminarmente anche i potenziali investimenti futuri da effettuare al fine di garantire servizi e strutture adeguate nel lungo termine. Il lavoro di analisi preliminare richiede l'impiego di risorse umane specializzate e un'attività di monitoraggio che potrebbe comportare costi elevati. Pertanto, non tutti i Paesi potrebbero disporre delle risorse necessarie.

Per tale ragione, il Rapporto consiglia di intraprendere la strada del PPP iniziando da progetti di dimensioni minori (quali, per esempio, i servizi diagnostici, di cui al *Modello 1* descritto nel precedente paragrafo) e, soltanto successivamente, di ricorrervi per la realizzazione di opere più complesse, anche in termini di capitale.

Infine, si fornisce di seguito una sintesi conclusiva delle raccomandazioni dell'OMS:

1. "*Ensure that the investment decision is separated from the procurement route decision and that these decisions are made in the right order. The investment decision comes first* [...]".
2. "*Incorporate in the procurement route decision an objective recognition of long-term financial costs and risks to the public sector, health systems and (where user fees are to be introduced/expanded in the post-contract arrangements) household budgets. Financial risks relate to uncertainties around what the future costs will be in real terms and the ability of the ultimate payers to afford them without detriment to their own financial position* [...]".
3. "*Invest in the capacity required to define a strategic plan for the health estate in which all investment decisions are embedded. In view of the importance of recommendations 1 and 2, achieving success in capital investment programmes – including those in which PPP is implicated – requires strong capacity within government to undertake rigorous needs-based capital planning to define a strategic plan for the health estate in which all investment decisions should be embedded* [...]".

4. "*Invest in the capacity required to deliver the strategic plan. Finally, there needs to be strong contracting capacity in government, ideally in the form of a specialist procurement unit, to support local health authorities in running competitive procurements, designing effective contracts and establishing structures to ensure assiduous monitoring of performance* [...]".

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Codice degli Appalti 2023: il partenariato pubblico-privato e le concessioni. Lavori Pubblici, 18 luglio 2023. https://www.lavoripubblici.it/news/codice-appalti-2023-partenariato-pubblico-privato-concessioni-31473
2. Spesa sanitaria pro-capite, Italia 16esima tra Paesi europei Ocse. ANSA, 5 settembre 2023. https://www.ansa.it/canale_saluteebenessere/notizie/sanita/2023/09/05/spesa-sanitaria-pro-capiteitalia-16esima-tra-paesi-europei-ocse_69f41362-7f29-4df6-aaba-50e8c3cc52c9.html
3. Un nuovo approccio al partenariato pubblico-privato per la gestione strategica degli investimenti in sanità. Il Sole 24 Ore Sanità, 19 gennaio 2022. https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/aziende-e-regioni/2022-01-19/un-nuovo-approccio-partenariato-pubblico-privato-la-gestione-strategica-investimenti-sanita-100333.php?uuid=AEwMqv8
4. I partenariati pubblico-privati (PPPs) nei servizi sociosanitari. Welforum, Osservatorio nazionale sulle politiche sociali, 22 ottobre 2022. https://www.welforum.it/il-punto/integrazione-e-sviluppo-dei-servizi-sociosanitari/i-partenariati-pubblico-privati-ppps-nei-servizi-sociosanitari-opportunita-o-minaccia/
5. Innovazione strategica in sanità: un nuovo approccio al Partenariato Pubblico Privato (PPP). Agenda Digitale, 31 agosto 2023. https://www.agendadigitale.eu/sanita/innovazione-strategica-in-sanita-un-nuovo-approccio-al-partenariato-pubblico-privato-ppp/
6. Sviluppo sostenibile in sanità e PNRR: un'interessante opportunità. TrendSanità, 7 febbraio 2022. https://trendsanita.it/sviluppo-sostenibile-e-pnrr/
7. Public–private partnerships for health care infrastructure and services: policy considerations for middle-income countries in Europe. Report OMS Europa.
8. Pubblico-privato in sanità. Oms Europa: "Le partnership nel breve possono alleggerire i bilanci ma attenzione ai conti a lungo termine". Quotidianosanità, 1° febbraio 2023. https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=110695

SOSTENIBILITÀ E RUOLO DEI CAREGIVER

Roberto Mauri
Già Direttore La Meridiana - Paese ritrovato

Maria Cristina Sandrini
Direttore Sanitario La Meridiana, Società Cooperativa Sociale

ITALIA UN PAESE "SUPER-AGED"

Le società super anziane, o *super-aged societies*, sono quelle in cui la relazione tra il numero di anziani (over 65) e la popolazione in età lavorativa (15-64 anni) supera il 20% della popolazione (OECD, 2020). Anche l'Italia con valori molto vicini al Giappone (la quota di anziani attualmente è circa il 24% della popolazione con una previsione per il 2040 vicino al 33%) viene classificata tra le *super-aged societies*. Ciò rappresenta un fattore saliente per le politiche pubbliche come, per esempio, le pensioni, la salute e l'assistenza a lungo termine.

Le principali sfide connesse all'invecchiamento sono legate al fatto che un'aspettativa di vita più lunga non necessariamente si coniuga con una vita in piena salute: in Italia il 31% degli over 65 è non autosufficiente, contro una media europea che invece si attesta al 27%; aumentano le famiglie monocomponenti e monogenitoriali, così come quelle composte da coppie di anziani o anziani soli: questa tendenza va di pari passo con una crescente contrazione delle famiglie più numerose che prelude al rischio di povertà relazionale e di solitudine.

WELFARE E *LONG TERM CARE*

Secondo la definizione del Comitato per la protezione sociale della Commissione europea, per *Long Term Care* (LTC) si intendono una serie di servizi e assistenza forniti a persone che, a seguito di fragilità mentale, fisica o disabilità per un esteso periodo di tempo, necessitano di aiuto per svolgere le loro attività quotidiane o hanno bisogno di cura sanitaria permanente. Sono formali le attività di LTC fornite dai "professionisti della cura" in vari luoghi, come all'interno dell'abitazione della persona assistita o in strutture semiresidenziali. Sono, invece, informali le attività di LTC non retribuite o svolte da altri familiari all'interno di quello che possiamo definire lavoro domestico o di cura. Il 7 settembre 2022 la Commissione europea ha presentato la *European Care Strategy* con l'obiettivo di stabilire un programma volto a migliorare la situazione dei e delle

caregiver così come quella delle persone da loro assistite. La raccomandazione prevedeva, infatti, che gli Stati membri elaborassero dei piani d'azione nazionali per rendere l'assistenza a lungo termine, più disponibile, accessibile e di migliore qualità per tutti.

L'attuale sistema di welfare italiano è insufficiente e sostenuto a fatica dalle famiglie. Un cittadino su quattro ha più di sessantacinque anni e la grande maggioranza degli over 75 (l'85%) convive con almeno una malattia cronica; la domanda di assistenza cresce di anno in anno ma solo il 15% di questa domanda è soddisfatta delle risorse pubbliche. La spesa pubblica per la non autosufficienza in Italia è, infatti, oggi pari a circa 31 miliardi di euro (l'1,75% del Prodotto Interno Lordo, PIL), circa 24 miliardi in meno della media di Francia, Germania e Regno Unito. Sono, quindi, le famiglie che devono farsi carico, a oggi e ancor più in futuro, del lavoro di cura e – quando possibile – dei costi che questo comporta. I dati ci dicono poi che chi ha la disponibilità economica ricorre al privato: nel 2021 la spesa di welfare delle famiglie ha raggiunto il valore di 136,6 miliardi, pari al 7,8% del PIL, dove la salute (39 miliardi) e l'assistenza agli anziani (29 miliardi) rappresentano da sole la metà del totale. Gran parte di questa spesa (71%) è sostenuta direttamente dalle famiglie, mentre assicurazioni e *corporate welfare* ne coprono appena l'1,5% (in particolare, le assicurazioni Malattia e LTC, in Italia, sono ancora un'eccezione, con una penetrazione sul PIL dello 0,2% nel 2020).

I cambiamenti sociodemografici in atto e che vanno nella direzione di famiglie sempre più "mono-nucleo e in età avanzata", insieme alle evoluzioni indotte dalla pandemia come lo smart working, le cure da remoto e il digitale, impongono una riflessione urgente sul funzionamento dei sistemi di welfare (pubblico, privato e aziendale), sulla loro integrazione e sull'effettiva adeguatezza e capacità di rispondere ai bisogni degli anziani e dei loro caregiver.

I CAREGIVER FAMILIARI

Con il termine "caregiver" familiari si intendono tutti i familiari che, in maniera gratuita e continuativa nel tempo, si prendono cura di un loro congiunto malato e/o disabile non autosufficiente. In Italia oggi i caregiver sono più di 7 milioni. Tra questi, più di un lavoratore su tre (il 38%) si occupa di un familiare non autosufficiente, nella maggior parte dei casi personalmente e senza alcun supporto esterno, a fronte di un 33% che si rivolge a strutture o professionisti privati, mentre solo uno su quattro (il 25%) accede a strutture pubbliche; tuttavia, ancora oggi questo tende a rimanere un fenomeno apparentemente "invisibile" a causa del fatto che tende a essere svolto in modo informale e in privato, ossia all'interno delle mura domestiche. Così come nel resto del mondo, anche in Italia è la donna ad assumersi maggiormente il ruolo di caregiver familiare (fino a circa il 75%). Di solito sono donne di età compresa tra 45 e 64 anni che svolgono anche un lavoro fuori casa o che nella maggioranza dei casi hanno abbandonato la propria attività lavorativa per dedicarsi, a tempo pieno, alla cura.

Nel 2020, una donna su quattro (26%) aveva un impiego part-time a causa della necessità di svolgere lavoro di cura, mentre questa condizione riguardava solo il 6% degli

uomini. Nel 2021, invece, quasi una donna su tre ha dichiarato di non avere un'occupazione a causa delle responsabilità di cura contro il 9% degli uomini. In più, sei donne occupate su dieci hanno subito qualche tipo di cambiamento nel proprio impiego a causa delle responsabilità di cura dei figli; lo stesso è stato dichiarato dal 17% per gli uomini (Eurofound, 2021). Alla luce anche di questi dati, possiamo vedere come le caratteristiche dell'occupazione femminile, condizionate da responsabilità di assistenza informale, determinino una parte consistente del divario occupazionale e retributivo di genere (EIGE, 2022; Eurofound, 2020).

Una ricerca congiunta Boston Consulting Group - Jointly (Care 4 caregiver) ha coinvolto più di 12.000 dipendenti di aziende in diversi settori (telecomunicazione, trasporto, alimentare, energia, credito), con lo scopo di indagare i bisogni dei lavoratori caregiver e immaginare nuove soluzioni che coinvolgano tutti gli *stakeholders*, dalle aziende all'amministrazione pubblica fino ai *providers* e agli assicuratori. Una ricerca che ha fatto emergere alcuni snodi critici per le famiglie con persone anziane e non autosufficienti a carico, confermando una situazione complessa che, secondo otto intervistati su dieci, è destinata a peggiorare.

Occuparsi del proprio caro significa anche affrontare dei costi; il 17% dei caregiver spende in media oltre 10.000 euro all'anno per l'attività di assistenza e cura, risorse che, in un caso su due, provengono da fondi personali o familiari. Ma i costi non si limitano a quelli "monetizzabili": quasi un caregiver su tre (30%) dedica infatti almeno 14 ore alla settimana alla cura. Quasi la metà degli intervistati definisce questa situazione "pesante" o "molto pesante" e desidera (56%) fortemente poter staccare dal lavoro di cura, anche attraverso un sostegno psicologico (44%). Dallo studio emerge poi che la copertura del fabbisogno finanziario e di servizi, se da parte del pubblico non è sufficiente, non è affatto sostenuta da una copertura privata – sia essa assicurativa o nella forma di welfare aziendale – definita "infinitesimale", visto che arriva a coprire poco più dell'1% della spesa sostenuta.

In termini di servizi, la maggioranza dei caregiver è costretta così a fare da sé (38%) o a comprare dal privato (33%), sempre che se lo possa permettere. Il settore pubblico viene scelto mediamente solo dal 25% dei caregiver a causa della lentezza dell'erogazione, le complessità burocratiche e la mancanza di risorse. Gli erogatori privati colmano solo molto parzialmente questo gap. Trattandosi principalmente di aziende o di operatori specializzati, il costo è raramente in linea con le possibilità di spesa e li rende inaccessibili a sei caregiver su dieci.

Il servizio pubblico più utilizzato è l'indennità prevista dalla Legge 104, mentre l'accesso alle cure ospedaliere non è più una garanzia del "pubblico" e ormai un cittadino su due (47%) entra come privato. Così come le cure domiciliari attraverso badanti e colf (51%) sono a carico del cittadino, sia da un punto di vista logistico sia economico.

Altro tema, quello della vita personale in presenza di persone da assistere con patologie. Per figli, genitori e parenti caregiver, l'ambiente di lavoro è percepito spesso come un limite: più di un caregiver su tre (38%), infatti, teme che parlare del proprio ruolo

possa compromettere in qualche modo la propria carriera e uno su quattro (23%) afferma di non aver ricevuto particolare supporto, dopo aver condiviso la propria situazione. Questo mentre il welfare aziendale, adottato da molte aziende, è sfruttato a pieno solo dal 3% degli intervistati, nonostante la possibilità teorica di accedere a un ampio portafoglio di servizi. Il problema è sia comunicativo (la metà degli intervistati afferma di non conoscere l'offerta) sia di contenuto (servizi non in linea con i propri interessi o non di effettivo aiuto).

La risposta a questi bisogni potrebbe orientarsi verso soluzioni di welfare integrato che siano in grado di alleggerire questo tipo di carichi, offrendo servizi di supporto per i lavoratori caregiver e favorendo una conciliazione che risulti sempre più efficace. Tra gli esempi di attività e servizi che, secondo le aziende intervistate, andrebbero messi più in evidenza nell'offerta di welfare ci sono gli sportelli di orientamento sui servizi messi a disposizione anche da parte del settore pubblico e sulle procedure burocratiche da attivare; la segnalazione di strutture specializzate in determinate casistiche di disabilità; lo sviluppo di comunità/network che permettano a familiari caregiver di scegliere i servizi più adatti.

In termini di servizio, invece, aumenta l'interesse nei confronti delle soluzioni di "senior housing": in Italia c'è ancora spazio per lo sviluppo di un modello con forte integrazione digitale, in cui l'accompagnamento alla vita quotidiana prevale sull'aspetto puramente medicale e assistenziale.

A domicilio l'attenzione si sposta, invece, sui servizi non medicali. Infatti, se da un lato si registra una flessione prevista nella domanda di assistenza domiciliare e in quella sanitaria (ausili medicali, infermieri ecc.), dall'altro si prevede un aumento del 18% nella domanda di proposte non cliniche come consegna di pasti, compagnia, trasporto, calendari interattivi, videoconsulti.

La tecnologia è parte sempre più integrante delle nostre vite e può rappresentare la risposta ai bisogni dei caregiver e dei loro assistiti. Modelli di servizio innovativi si uniscono ad App, intelligenza artificiale, "smart home" per indirizzare in modo sempre più innovativo e personalizzabile i bisogni di una popolazione che invecchia.

In termini di sostenibilità, le nuove soluzioni proposte – dal "senior housing" all'assistenza a domicilio – beneficerebbero senz'altro di una regia istituzionale e di una collaborazione con le aziende assicurative e quelle di welfare, tanto per la parte di co-progettazione e diffusione quanto per il finanziamento vero e proprio.

Il mercato del lavoro dell'assistenza domiciliare, tradizionalmente caratterizzato da aree di irregolarità, illegalità e mancata dichiarazione, ha visto negli anni un rafforzamento e un miglioramento dei livelli di copertura previdenziale e assicurativa (INPS, 2023), così come un aumento del trattamento economico. Tuttavia, queste migliorie non sono state adeguatamente compensate dai vantaggi fiscali per le famiglie. Al tempo stesso, c'è una richiesta crescente – sia da parte di chi offre sia di chi domanda lavoro – di maggiore riconoscibilità, visibilità, fiducia e garanzie. Sarebbe utile anche la defiscalizzazione dei pagamenti per le badanti, il 47% delle quali lavora senza contratti

regolari, e la defiscalizzazione delle assicurazioni per la LTC. Queste forme di assicurazione sanitaria integrativa sono ancora estremamente limitate in Italia. Qualora fosse imposta la loro obbligatorietà come già avviene in Germania, unitamente alla loro defiscalizzazione, è probabile che almeno una parte del giogo economico che grava sulle spalle delle famiglie dei caregiver potrebbe essere alleggerito.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Consiglio europeo. Equilibrio tra attività professionale e vita familiare per i genitori e i prestatori di assistenza. Consiglio dell'Unione europea, 2022.
- Istat. Occupati e disoccupati (dati provvisori). Luglio 2022.
- Dipartimento per le politiche della famiglia. Il progetto ReFlex: la community del welfare aziendale. Istituto per la Ricerca Sociale 2022; pp. 1-48.
- Eurofound. European Jobs Monitor 2021: Gender gaps and the employment structure. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 14 December 2021.
- Eurofound. Women and labour market equality: Has COVID-19 rolled back recent gains? Publications Office of the European Union, Luxembourg, 9 December 2020.
- Santoni V. Welfare aziendale e provider prima e dopo le Leggi di Stabilità. In: Maino F, Ferrera M (a cura di). Terzo Rapporto sul secondo welfare in Italia 2017. Centro di Ricerca e Documentazione Luigi Einaudi, Torino 2017; pp. 91-118.
- Welfare Index PMI. Welfare Aziendale: un patto sociale per il Paese, un fattore strategico per le imprese, una priorità per le istituzioni. Rapporto 2022; pp. 1-191.
- European Institute on Gender Equality. Gender Equality Index 2022. The COVID-19 pandemic and care. EIGE, 24 Oct 2022.
- Istat. Conciliazione tra lavoro e famiglia. Anno 2018. Roma, 18 novembre 2019.
- Istat. Invecchiamento attivo e condizioni di vita degli anziani in Italia. Roma, 2020.
- Santoni V. Le sfide per il welfare aziendale nel 2023. Percorsi di secondo welfare, 1° febbraio 2023.
- Santoni V. Fringe benefit contro il caro vita: le scelte delle imprese italiane. Percorsi di secondo welfare, 9 gennaio 2023.
- Bona F, Catozzella A, Cazzaniga S, et al. Digitale, locale, integrato. Il futuro del Welfare in un Paese che invecchia. Boston Consulting Group - Jointly, June 7, 2022.
- INPS. Anno 2022. Lavoratori domestici. In: Statistiche in breve. Giugno 2023.

SOSTENIBILITÀ E VOLONTARIATO DI COMPETENZA

Luigi Bobba
Presidente Fondazione Terzjus

QUALE SOSTENIBILITÀ?

Il termine sostenibilità è oggi particolarmente utilizzato. Non c'è progetto o intervento pubblico che non rimandi a questo concetto diventato una specie di mantra per indicare la necessità di conciliare lo sviluppo economico con il rispetto dell'ambiente. Più recentemente, la sostenibilità è stata correlata, al fine di una misurazione degli investimenti delle imprese, ai criteri ESG (*Environmental*, *Social*, *Governance*) con i quali si valuta quanto le imprese, nella messa in opera delle loro attività produttive, sono attente e tengono conto del rispetto dell'ambiente, delle problematiche sociali del territorio in cui sono insediate, della valorizzazione dei propri collaboratori.

Molti fanno risalire l'origine del concetto di sostenibilità agli anni Sessanta, anche se per primo, invece, venne utilizzato da Hans Carl von Carlowitz nel lontano 1713. Amministratore delle foreste di una zona mineraria della Sassonia, Carlowitz, nel suo testo "Sylvicultura oeconomica", provò a definire un uso sostenibile delle risorse forestali. Ovvero, come trovare e mantenere nel tempo un equilibrio tra l'abbattimento di alberi secolari e la crescita di alberi giovani, in modo da non compromettere per le generazioni successive la disponibilità di legna, materia prima fondamentale per quell'epoca. Dunque, per essere sostenibile la crescita della foresta va proiettata nel futuro in modo da non vanificarne la durata nel tempo. Perché questa digressione storica? Forse la "durabilité" (termine utilizzato dai francesi al posto di sostenibilità) nel tempo di una risorsa, di un sistema ambientale o sociale può meglio esprimere il possibile nesso tra volontariato di competenza e sostenibilità.

DEL VOLONTARIATO DI COMPETENZA

I due termini, "volontariato" e "competenza", a prima vista, potrebbero costituire un ossimoro. Si associa, infatti, alla parola volontariato un'azione svolta ordinariamente in modo gratuito, spontaneo, personale e finalizzata a conseguire un obiettivo socialmente condiviso e apprezzato. Ma tale disponibilità volontaria ad agire non rinvia a una

specifica e qualificata preparazione professionale – la competenza appunto – necessaria per poter svolgere quella particolare attività di interesse generale. Al contrario, la competenza viene quasi sempre associata ad attività lavorative svolte all'interno di imprese nella produzione di beni o servizi per una legittima finalità di profitto o comun que come presupposto deontologico per l'esercizio di una determinata professione. Dove allora risiede il nesso con la sostenibilità intesa come rapporto equilibrato nell'uso delle risorse rispettando l'ambiente, le persone e le comunità di riferimento?

Sul tema, la Fondazione Terzjus ha svolto una ricerca esplorativa i cui risultati sono stati raccolti nel volume *Professione volontario*[1] (liberamente scaricabile dal sito della Fondazione). Il fenomeno è stato così perimetrato e identificato come un'azione volontaria svolta in modo non oneroso da un collaboratore di un'azienda profit a favore di un progetto o di un servizio realizzato da un Ente di Terzo Settore (ETS). Un volontariato, che non implica solo una generica dedicazione per un limitato e occasionale periodo di tempo – come per la giornata del volontariato aziendale – bensì la mobilitazione di specifiche e qualificate competenze maturate nel proprio percorso professionale e aziendale per realizzare attività non lucrative, in intervalli temporali non occasionali e non di breve durata, a favore di un ETS. Dall'analisi dei 10 casi presi in esame dalla ricerca, è stata formulata una possibile tipologia del volontariato di competenza.

Un primo tipo può essere denominato "volontariato di consulenza". Un caso esemplificativo è quello delle tre società del Gruppo Roche Italia che, grazie al coordinamento delle Direzioni Risorse Umane e Comunicazione e con il supporto della Fondazione Roche, hanno avviato un progetto in collaborazione con CasAmica Onlus, che nelle proprie strutture abitative offre ospitalità ai pazienti e alle famiglie che devono lasciare la propria Regione per poter fruire altrove di assistenza sanitaria qualificata, prevalentemente per patologie oncologiche.

Un secondo tipo – si può definire "volontariato di emergenza" – è un'evoluzione che fa seguito a una precedente esperienza realizzata nel periodo dell'emergenza del COVID, quando il personale Roche aveva supportato il centralino della Protezione Civile nelle risposte alle domande dei cittadini sulla patologia. In questo nuovo progetto, il personale di Roche ha invece curato la formazione dei volontari di CasAmica, al fine di elevarne il livello di informazione sui bisogni clinici dei pazienti e delle famiglie con cui si confrontano quotidianamente, supportandoli altresì nelle attività di comunicazione verso l'esterno. In questo caso, i destinatari del "prestito non oneroso" di personale sono una Onlus e, più specificamente, i suoi volontari, che rappresentano il tramite verso i pazienti, e la configurazione dell'intervento è del tutto congruente con quello che abbiamo chiamato volontariato di competenza. Infatti, un ETS, a fronte di un progetto particolarmente complesso e sfidante, si avvale, senza dover ricorrere al mercato, delle competenze di collaboratori di un'impresa profit in possesso di *expertises* professionali non presenti nella struttura dello stesso ente. Qualcosa di simile può altresì avvenire quando un ETS deve incardinare una nuova funzione (raccolta fondi, gestione del personale, comunicazione, ecc...) e lo vuole fare affiancando un "volontario professionale" a un proprio collaboratore.

Una terza modalità è quella identificata come "volontariato educativo", ovvero l'impresa, avvalendosi di proprie risorse scientifiche e professionali, le mette a disposizione per avviare campagne informative e educative su particolari tematiche di interesse sociale.

Infine, un ultimo tipo corrisponde al "volontariato professionalizzante". È il caso di un'impresa che, interpellata da un'organizzazione non profit, distacca un proprio collaboratore in un progetto particolarmente impegnativo, in un ambiente del tutto diverso da quello aziendale e con obiettivi non facili da conseguire. Una specie di "periodo di prova" per verificare la possibilità di inserire in ruoli apicali lo stesso collaboratore.

Quattro modelli che costituiscono una tipologia ancora provvisoria, in quanto il fenomeno del volontariato di competenza è presente solo in medio-grandi aziende e rappresenta una nicchia del più generale "volontariato aziendale".

VOLONTARIATO DI COMPETENZA E SOSTENIBILITÀ DEL SISTEMA SANITARIO E DEI SERVIZI SOCIALI

Individuato così il fenomeno, non resta che provare a rispondere se questo transito di competenze dalle aziende profit verso gli ETS può essere uno strumento virtuoso per rendere più sostenibile il sistema sanitario e dei servizi sociali. La domanda non è né oziosa né retorica perché è sotto gli occhi di tutti che un numero crescente di persone sono progressivamente escluse dall'accesso a buone cure o a servizi sociali capaci di affrontare situazioni di disagio, fragilità ed esclusione. L'assunto da cui si muove è che l'intervento del sistema sanitario pubblico e dei servizi sociali sia necessario ma non sufficiente per rispondere in modo tempestivo ai nuovi bisogni di ceti e persone sempre più vulnerabili. Ciò non significa che le Istituzioni debbano rinunciare a investire maggiormente per rendere accessibili a tutti buone cure e servizi sociali adeguati. Anzi, il ruolo del "terzo settore" non può essere inteso come sostitutivo dell'intervento pubblico, bensì complementare e forse anche più efficace nel conseguire gli obiettivi prima richiamati. D'altra parte, la "Riforma del Terzo settore" proprio a questo mirava: fare degli ETS un vero terzo pilastro della vita delle nostre comunità.

A puro titolo esemplificativo, vorrei portare l'esempio di una recente legge della Regione Piemonte[2], ancora in via di applicazione, che disciplina gli interventi di "odontoiatria solidale", con particolare riferimento ai soggetti in condizione di vulnerabilità sociale. Facendo leva sui principi collaborativi tra amministrazioni pubbliche ed ETS, ci si propone che le Aziende Sanitarie Locali (ASL) e gli ETS, mediante convenzioni, mettano in campo un'offerta aggiuntiva di servizi odontoiatrici per la fasce più deboli della popolazione, avvalendosi della disponibilità volontaria di professionisti del settore che decidono di dedicare un tempo della loro attività specialistica a questa tipologia di servizio, senza avere in cambio alcuna remunerazione.

In tal caso il volontariato di competenza nasce da un'azione congiunta e coordinata tra Istituzioni pubbliche, ETS e professionisti del settore privato. Se la legge troverà concreta applicazione, ovvero se emergerà un'offerta di tempo e competenze di "dentisti solidali" e se le ASL sapranno organizzare, mediante le proprie strutture, tale servizio in

collaborazione con gli ETS, saremo di fronte a un fenomeno che il legislatore dovrebbe incentivare mediante la leva fiscale. Come già oggi, le erogazioni liberali in denaro e in natura godono di una fiscalità di vantaggio, così domani questa particolare tipologia di attività professionali non remunerate potrebbe trovare una appropriata premialità fiscale. Qualcosa di simile, infatti, già esiste per le aziende che possono dedurre il costo di un loro collaboratore prestato a un ETS, fino a un limite massimo del 5 per 1000 del totale del costo del lavoro dell'azienda stessa.

Torniamo così al punto di partenza: il volontariato di competenza, svolto da un collaboratore di un'impresa o da un professionista, fa emergere la possibilità che un privato possa incorporare nella propria attività professionale o di impresa anche finalità non meramente lucrative. E che questo apporto possa incidere sulla sostenibilità dei sistemi sociosanitari al fine di raggiungere anche le fasce più vulnerabili della popolazione.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Caltabiano C, Vinciguerra S (a cura di), Professione volontario. Le competenze del volontariato e la produzione di valore. Rubbettino Editore, 2022. www.terzjus.it
2. Regione Piemonte, Legge regionale 20 dicembre 2022, n. 25. Disposizioni concernenti l'odontoiatria solidale.

SOSTENIBILITÀ, AMBIENTE E SALUTE

SOSTENIBILITÀ E INNOVAZIONE TECNOLOGICA NELLA RIABILITAZIONE E NELLA *LONG TERM CARE*

Furio Gramatica
Direttore Sviluppo Innovazione, Fondazione don Gnocchi IRCCS

Giada Venier
Policy Officer, Direzione Sviluppo Innovazione, Fondazione don Gnocchi IRCCS

La riabilitazione e la *Long Term Care* (LTC) sono tappe specifiche del percorso più lungo, che include le altre fasi tipiche attraversabili da un paziente: il *continuum of care*. Questo ha costituito, per lungo tempo, un tema centrale di discussione in seno alla comunità clinico-scientifica e dei *policy makers*, con l'obiettivo di assicurare al paziente la continuità delle cure in modo sostenibile, senza obbligarlo a essere attore principale e talvolta inadeguato nella burocrazia dei passaggi da un *setting* di cura a un altro, durante l'evoluzione della propria condizione patologica.

Il periodo del COVID ha tristemente ricordato come tale percorso sia unitario e come sia pervio il passaggio da una fase all'altra, al di là delle infrastrutture burocratiche e amministrative che le controllano. Infatti, nel giro di poche settimane dalla manifestazione del virus, le conseguenze si sono sentite pesantemente sulla prevenzione, lo screening, la diagnostica di precisione, il trattamento acuto e, più tardi, sulla riabilitazione e le conseguenze di lungo termine. Alla luce di quanto osservato, è fondamentale ricordare come l'ecosistema della salute non si limiti al percorso unidimensionale del *continuum of care*, ma presenti un'altra dimensione verticale, sottostante a esso e finalizzata a supportarlo e nutrirlo, che include le tappe della *value chain*, dalla ricerca al regolatorio, alla produzione, al delivery, coinvolgendo attori come i centri di ricerca, i *policy makers* e l'industria medicale (grandi, piccole e medie industrie).

L'elemento di scambio tra gli attori dell'ecosistema della salute è costituito dai dati – clinici e gestionali – che vengono generati dalle attività degli stessi. La tecnologia, intrinsecamente predisposta per misurare, è un elemento essenziale nel processo di produzione di dati significativi. Questa affermazione, che parrebbe evidente per le fasi di screening, diagnostica e acuzie, costituisce di fatto una novità nel caso della riabilitazione e della LTC, storicamente confinate in servizi *slow-paced*, su grandi volumi e con minori investimenti, soprattutto tecnologici.

L'introduzione di tecnologie in riabilitazione e LTC è da sempre un *leitmotiv* dell'IRCCS Fondazione don Gnocchi ed è oggi più che mai rilevante, alla luce del trend demografico e del carico assistenziale che ne consegue a livello globale. La creazione di nuovi

modelli di *innovation management* applicabili alle tecnologie riabilitative – caratterizzate da driver differenti rispetto a quelli della medicina per l'acuto – è un obiettivo fondamentale, che richiede la compartecipazione di *expertises* complementari.

L'esperienza pluriennale della Fondazione don Gnocchi ha messo in luce come spesso soluzioni tecnologicamente mature e il cui *outcome* clinico sia stato sperimentalmente provato non siano pronte per il mercato, a causa dell'assenza di valutazione del loro impatto sui flussi di lavoro in *real settings*, spesso non ottimizzati e che richiedono dunque costi maggiori, diminuendo il valore della tecnologia stessa. Questo ostacolo causa strozzature nel passaggio di soluzioni dalla R&S (Ricerca e Sviluppo) e dall'industria alla pratica clinica, rallentando l'innovazione in sanità e nella LTC. A fronte della proposta di soluzioni comunque considerate interessanti, Fondazione don Gnocchi ha ideato un processo di *innovation management* chiamato *loop of innovation* (iLoop)[1], un ciclo di 7 tappe (illustrate in seguito) lungo cui l'industria è accompagnata verso un aumento del valore delle proprie tecnologie.

La prima applicazione dell'iLoop è stata la robotica riabilitativa, introdotta in Fondazione nel 2015 al fine di aumentare efficienza, efficacia e qualità del percorso riabilitativo, nonché di raccogliere grandi quantità di dati, che sfuggono nella terapia convenzionale, ma che sono utili per valutare l'andamento del paziente. L'introduzione della robotica ha però forti implicazioni sull'organizzazione dei processi e dei flussi di lavoro del personale sanitario, spesso non ottimizzati e "pronti" per la nuova tecnologia, e obbliga alla definizione di nuovi protocolli di cura, dei quali va valutata anche la sostenibilità. Quest'ultima è un driver fondamentale in termini di investimento e di costo-efficacia a lungo termine e, per la robotica riabilitativa, manca tuttora di evidenze definitive in letteratura. L'applicazione dell'iLoop ha permesso di suddividere il complesso percorso di innovazione in passaggi più semplici, per arrivare a introdurre la nuova tecnologia nella pratica clinica, situazione oggi consolidata.

Veniamo dunque alle 7 tappe dell'iLoop. La prima è lo "scouting" delle soluzioni esistenti attraverso analisi di mercato. Nel nostro caso, un team multidisciplinare ha condotto un'analisi HTA[2] (*Health Technology Assessment*), identificando 16 robot per l'arto superiore disponibili sul mercato e selezionandone 4 in base a criteri come efficienza, efficacia, costo e maturità della tecnologia. La seconda, ovvero la "sostenibilità", è stata la creazione di un nuovo *business model* che assicurasse un incremento del rapporto tra *outcome* clinico e costi di implementazione. A questo è seguito il terzo step, un "partnership agreement" con i venditori per il procurement dei robot e la disponibilità a sviluppare assieme le opportune interfacce per l'acquisizione dei dati. Si è poi proceduto all'"integrazione della tecnologia" con i sistemi e database della Fondazione. Il quinto step è stato l'"innovation trial", uno studio condotto in nove centri con un nuovo protocollo sulla robotica riabilitativa, per misurare l'efficacia clinica e l'effettivo utilizzo dei robot, correlato ai costi organizzativi[3]. I dati raccolti sono serviti nella sesta fase, quella di "ottimizzazione" del modello organizzativo e del workflow ospedaliero, che ha incluso, tra altre misure, lo sviluppo di un *coordinatore virtuale* per costruire un calendario ottimizzato in cui un terapista segue più pazienti in contemporanea e la lista di attesa si mantiene sotto la soglia critica. Segue l'ultima tappa, ovvero la "valorizzazione" in termini di rimborsabilità e ritorno sull'investimento della soluzione finale, propedeutici alla negoziazione con i *payors*.

Le conseguenze di un opportuno e coraggioso *innovation management*, anche in territori parzialmente inesplorati come la riabilitazione e la LTC, devono essere misurate attraverso metriche capaci di tener conto degli effetti sull'intero ecosistema del welfare, ma anche sulla preservazione degli interessi dei singoli *stakeholders* – paziente, *payor* e *healthcare provider*. La misura più adeguata – in linea con il sistema USA e più recentemente introdotta in Europa – sembra essere il valore, secondo la definizione di Porter e Lee[4] di rapporto tra l'*outcome* clinico conseguente all'introduzione di una nuova tecnologia e i costi relativi alla sua implementazione, lungo l'intero set di prestazioni legate alla patologia e rimborsate "a pacchetto" (*bundle payment*). In Fondazione don Gnocchi è stato sviluppato un modello di *value* a tre fattori, uno per ogni *stakeholder*, e – per calcolarlo sulla base di *Real-World Data* e in modo accessibile a tutti – sono state create due dashboard nelle quali ogni giorno vengono automaticamente raccolti ed elaborati i dati di tutti i robot presenti (a oggi quasi 50, distribuiti in dieci centri). Una dashboard è destinata ai clinici e ha finora elaborato i dati di *outcome* di oltre 3.500 pazienti, per più di 60.000 trattamenti. L'altra invece è per i manager e fornisce dati gestionali sui costi, utili a definire le condizioni in cui la terapia robotica ha un valore maggiore rispetto alla riabilitazione convenzionale. Grazie alla metrica utilizzata nella *Value-Based Healthcare*, si può quindi valutare la sostenibilità dei modelli di cura e dei relativi workflow, ma anche formulare nuovi schemi di rimborso, valorizzando dunque la tecnologia dopo averla ottimizzata.

L'esperienza descritta permette di delineare per i *providers* nella medicina della riabilitazione e della LTC un ruolo nuovo e più forte di guida nel processo di innovazione, sulla scorta della loro consapevolezza profonda dei driver effettivi di questo settore in rapida crescita. La sfida per essi è quella di interagire con "tutti" gli attori dell'ecosistema salute, trasmettere conoscenze applicabili e contribuire allo sviluppo di tecnologie di valore, pronte all'uso e replicabili. Per l'industria, l'apertura a un processo di sviluppo tecnologico compartecipato dai *providers* aumenterebbe in modo rilevante la probabilità di superare la soglia di un *Value-Based Procurement*, già previsto in direttive europee e in via di sperimentazione in diversi Stati. Infine, condividendo con i *policy makers* i risultati degli *innovation trial* e del calcolo del valore, questi potrebbero prendere decisioni *evidence-based* per promuovere *outcomes* migliori per i pazienti e ottimizzare l'efficienza del sistema.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Gramatica F. Closing the innovation loop: how start-ups can show value. MedTech Europe, 2020. https://www.medtechviews.eu/articles/closing-innovation-loop-how-start-ups-can-show-value/
2. Aprile I, Cruciani A, Germanotta M, et al. Upper limb robotics in rehabilitation: An approach to select the devices, based on rehabilitation aims, and their evaluation in a feasibility study. Appl Sci 2019;9(18):3920. https://doi.org/10.3390/app9183920
3. Aprile I, Germanotta M, Cruciani A, et al. Upper limb robotic rehabilitation after stroke: A multicenter, randomised clinical trial. J Neurol Phys Ther 2020;44(1):3-14.
4. Porter ME, Lee TH. The strategy that will fix health care. Harvard Business Review, Boston, October 2013.

SOSTENIBILITÀ E PRODUZIONE FARMACEUTICA

Evelina Colacino
Université de Montpellier, Institut Charles Gerhardt, France

Il contenimento dell'incremento della temperatura media globale, al di sotto della soglia di 2 °C entro il 2050, è uno degli obiettivi a lungo termine dell'Accordo di Parigi[1], trattato internazionale delle Nazioni Unite per contrastare il cambiamento climatico globale e mitigarne i rischi che ne conseguirebbero. Nel breve termine, gli Stati firmatari dell'accordo si impegnano a ridurre le emissioni di gas a effetto serra di almeno il 55% entro il 2030.

Un tale obiettivo è molto ambizioso e la sua realizzazione necessita una transizione verso nuovi modelli industriali di business sostenibile, strettamente correlati anche a un ripensamento delle strategie energetiche e dei modelli produttivi. Questo scenario legislativo, associato alle crisi energetiche, gioca un ruolo decisivo nell'accelerare la transizione verso una produzione industriale innovativa, caratterizzata da un basso impatto ambientale, energeticamente efficace ed efficiente[2], finalizzato anche all'ottimizzazione nell'uso delle materie prime e all'abbattimento dei rifiuti legati al processo.

L'industria chimica, e in particolare quella farmaceutica, sono chiamate in causa. L'inquinamento ambientale dovuto all'uso e allo smaltimento di prodotti farmaceutici è un problema crescente[3,4]. Esso comporta gravi problemi di rischio per la salute umana, per esempio a causa di impurezze cancerogene di nitrosammina[5], ed effetti dannosi sulla biodiversità e sulla stabilità degli ecosistemi[6]. La stessa produzione farmaceutica è responsabile di elevati livelli di inquinamento. Nel 2015, l'industria farmaceutica ha emesso 52 Mton di CO_2, 6 Mton in più rispetto all'industria automobilistica[7].

Negli ultimi decenni, le aziende farmaceutiche hanno investito massicciamente in nuovi approcci e tecnologie nel tentativo di ridurre il consumo di solventi organici o, almeno, di sostituirli con composti meno tossici e più rispettosi dell'ambiente, cercando di migliorare la sostenibilità dei processi produttivi di principi attivi farmaceutici (*Active Pharmaceutical Ingredients*, API), sostituendo i metodi stechiometrici con quelli catalitici e i processi in *batch* con quelli a flusso continuo. Tuttavia, i solventi organici svolgono ancora un ruolo cruciale nella sintesi chimica e sono spesso essenziali nelle procedure di lavorazione e purificazione[8]. Circa 182 kg di rifiuti sono generati per la produzione di

1 kg di API, con solo l'1% delle materie prime incorporate nell'API[9], con un conseguente aumento dei costi di produzione del farmaco.

Dati recenti indicano che la produzione in *batch* di 20 API anestetici iniettabili genera fino a 1 tonnellata di CO_2 equivalenti[10]. I solventi rappresentano circa il 75% del consumo energetico, sono responsabili di circa il 50% degli effetti relativi al possibile riscaldamento globale e al 70% circa dell'ozono fotochimico prodotto dalla lavorazione farmaceutica[11]. Quindi, ridurre il consumo di solventi potrà contribuire alla riduzione della dipendenza dalle materie prime derivate dal petrolio, rappresentando l'80-90% della massa utilizzata[10] nel processo di produzione farmaceutica.

A livello europeo, le severe normative adottate per raggiungere gli obiettivi del *Green Deal* hanno spinto i produttori di API a trasferire la produzione altrove, con conseguente dipendenza dell'industria farmaceutica dell'Unione europea (UE) dalle catene di approvvigionamento estere. Ciò ha comportato una riduzione del numero di fornitori per la produzione di sostanze chimiche di indiscusso valore aggiunto, una scarsa diversificazione geografica dei produttori, con un numero molto limitato di produttori e fornitori di API essenziali sul territorio della UE, e un calo della capacità produttiva. Pertanto, la produzione di API e le rispettive catene di approvvigionamento, già di per sé, complesse e globalizzate[12], sono diventate soggette a interruzioni e carenze[13,14], fragilizzandosi[5], soprattutto durante la pandemia da COVID-19. In tale contesto, la capacità della UE di reagire alle crisi sanitarie e abbracciare la transizione verso sostanze chimiche più sicure e sostenibili è "*una grande opportunità economica, in quanto componente chiave della ripresa della UE dalla crisi del COVID-19*"[6,13].

La necessità di un cambiamento radicale dei processi di produzione di API è evidente. Cio può espletarsi attraverso soluzioni innovative anche basate su metodi meccanochimici, recentemente inclusi dalla IUPAC[15] tra "*le dieci tecnologie che promettono di cambiare il nostro mondo*".

La meccanochimica consente l'attivazione di trasformazioni chimiche in assenza, o con quantità fortemente ridotte, di solvente, mediante l'applicazione di forze meccaniche ai solidi[16]. Questo approccio innovativo ha tutto il potenziale per permettere all'industria chimica della UE di produrre in maniera efficace ed efficiente[2], innovativa e rivoluzionaria, affrontando al contempo le questioni (e i valori) di sostenibilità ambientale e sociale, in conformità con il Regolamento REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals*) della UE e con la Strategia farmaceutica per L'Europa[5], consentendo processi di produzione più puliti ed economici, e contribuendo alla realizzazione degli obiettivi di sostenibilità delle Nazioni Unite (United Nations, *Sustainable Development Goals*) per il 2030.

Tecnologia già implementata industrialmente nei settori come l'aerospaziale, la cosmetica, per la trasformazione della biomassa e in ambito agroalimentare, la meccanochimica è stata più di recente utilizzata con successo nella preparazione in continuo (mediante estrusione reattiva) dell'antibatterico nitrofurantoina[17,18] (inserita nella lista delle medicine essenziali dalla World Health Organization, WHO. L'analisi del ciclo di vita (*Life Cycle Assessment*, LCA) del processo meccanochimico ha dimostrato una ri-

duzione dell'ecotossicità e delle emissioni di CO_2 fino all'85% rispetto al processo in soluzione, con una riduzione dei costi di produzione fino al 12%[19].

L'impatto dello studio non si è fatto attendere e la Commissione europea ha già individuato nella meccanochimica un'opportunità di innovazione ecosostenibile per la produzione farmaceutica, finanziando mediante il Programma Horizon Europe, il progetto IMPACTIVE[20,21] (*Innovative Mechanochemical Processes to synthesize green ACTIVE pharmaceutical ingredients*), avente per obiettivo la preparazione meccanochimica di composti farmaceutici, già distribuiti sul mercato dalla grande industria, per il trattamento di cancro, diabete, ipertensione, la cui struttura è vincolata da confidenzialità, ma la cui scelta è avvenuta su indicazione dell'industria farmaceutica.

Saranno le nuove generazioni di scienziati, insieme a investitori e decisori politici[22], nonché le crescenti pressioni da parte della società civile, che permetteranno di favorire un cambio di mentalità e accelerare la transizione e l'implementazione di questo nuovo modo di fare chimica, che per ora coesiste con secolari abitudini basate sull'uso dei solventi.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. United Nations. Climate Change. The Paris Agreement. What is the Paris Agreement? https://unfccc.int/process-and-meetings/the-paris-agreement
2. Shade SA, Sutherland JW. Energy efficient or energy effective manufacturing? Theory and applications. In: Sutherland JW, Dornfeld DA, Linke BS (a cura di). Energy efficient manufacturing: Theory and applications. Hoboken: John Wiley & Sons, 2018; pp. 421-44.
3. Caban M, Stepnowski P. How to decrease pharmaceuticals in the environment? A review. Environ Chem Lett 2021;19:3115-38.
4. aus der Beek T, Weber F-A, Bergmann A, et al. Pharmaceuticals in the environment–Global occurrences and perspectives. Environ Toxicol Chem 2016;35(4):823-35.
5. European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. EUR-Lex, November 2020.
6. European Commission. Chemicals Strategy for Sustainability: Towards a Toxic-Free Environment. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee, and the Committee of the Regions. EUR-Lex, October 2020.
7. Belkhir L, Elmeligi A. Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. J Clean Prod 2019;214:185-94.
8. Constable DJC, Jiménez-Gonzalez C, Henderson RK. Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry. Org Process Res Dev 2007;11(1):133-7.
9. Roschangar F, Li J, Zhou Y, et al. Improved iGAL 2.0 metric empowers pharmaceutical scientists to make meaningful contributions to United Nations Sustainable Development Goal 12. ACS Sustainable Chem Eng 2022;10(16):5148-62.
10. Parvatker AG, Tunceroglu H, Sherman JD, et al. Cradle-to-gate greenhouse gas emissions for twenty anesthetic active pharmaceutical ingredients based on process scale-up and process design calculations. ACS Sustainable Chem Eng 2019;7(7):6580-91.

11. Jiménez-Gonzalez C, Curzons AD, Constable DJC, Cunningham VL. Cradle-to-gate life cycle inventory and assessment of pharmaceutical compounds. LCA 2004;9(2):114-21.
12. Mullin R. COVID-19 is reshaping the pharmaceutical supply chain. Chemical & Engineering News, April 27, 2020.
13. European Commission. In-depth reviews of strategic areas for Europe's interests.
14. The Royal College of Ophthalmologists. Drugs shortage: Continuing shortage of Visudyne (verteporfin), 22 July 2021.
15. Gomollón-Bel F. Ten chemical innovations that will change our world: IUPAC identifies emerging technologies in chemistry with potential to make our planet more sustainable. Chemistry International 2019;41(2):12-7.
16. Takacs L. The historical development of mechanochemistry. Chem Soc Rev 2013;42:7649-59.
17. Crawford DE, Porcheddu A, McCalmont AS, et al. Solvent-free, continuous synthesis of hydrazone-based active pharmaceutical ingredients by twin-screw extrusion. ACS Sustainaible Chem Eng 2020;8:12230-8.
18. Lim X-Z. Interlocking screws crank out pharmaceuticals. Chem Eng News 2020;98(38). https://cen.acs.org/pharmaceuticals/process-chemistry/Interlocking-screws-crank-pharmaceuticals/98/i38?utm_source=Synthesis&utm_medium=Synthesis&utm_campaign=CENRSS
19. Galant O, Cerfeda G, McCalmont AS, et al. Mechanochemistry can reduce life cycle environmental impacts of manufacturing active pharmaceutical ingredients. ACS Sustainable Chem Rev 2022;10(4):1430-9.
20. IMPACTIVE. www.mechanochemistry.eu
21. Moretti M. Meccanochimica: una svolta green nell'industria farmaceutica? Il Sole 24 Ore Sanità, 4 aprile 2023. https://www.ilsole24ore.com/art/meccanochimica-svolta-green-industria-farmaceutica-AEnbs7BD
22. Colacino E, Isoni V, Crawford DE, García F. Upscaling mechanochemistry: Challenges and opportunities for sustainable industry. Trends in Chemistry 2021;3(5):335-9.

SOSTENIBILITÀ E "OSPEDALI DEL FUTURO"

Stefano Capolongo
Direttore Dipartimento ABC, Coordinatore Scientifico Design & Health Lab, Politecnico di Milano

Andrea Brambilla
Researcher – Dipartimento ABC Politecnico di Milano – Architecture Built environment Construction engineering Design & Health Lab

L'evoluzione dei modelli sanitari globali impone un profondo ripensamento delle "Architetture per la Salute" (*Healthcare Infrastructures*) come l'occasione per interpretare le molteplici istanze che trasformano i paradigmi contemporanei a livello sociale, economico e ambientale.

Le sfide globali dell'invecchiamento della popolazione, dell'inclusione, dell'intelligenza artificiale, dei cambiamenti climatici e dell'urbanizzazione trovano sintesi ed equilibrio nel "Progetto di Architettura" che oggi si configura in modo stringente attraverso obiettivi di sostenibilità, declinata sia sul singolo progetto sia a livello di sistema.

La Conferenza delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici (COP28), da poco conclusa, ha dato luogo a un'azione unica nella storia ovvero la firma da parte di 123 Paesi di una dichiarazione per "porre la salute al centro dell'azione per il clima" e sostenere lo sviluppo di sistemi sanitari resistenti al clima, sostenibili ed equi. La sostenibilità e le azioni di contrasto al fenomeno del "climate change" hanno dunque una chiave di lettura strettamente correlata alla salute secondo l'approccio *One Health*.

L'ospedale è l'"Architettura sociale" che meglio interpreta queste trasformazioni, accompagna le grandi evoluzioni demografiche, tecnologiche ed epidemiologiche e le declina in chiave fisico spaziale, contribuendo alla salute globale attraverso la creazione di sistemi e luoghi di cura più salubri, efficienti, confortevoli e sostenibili per tutti gli utilizzatori.

L'organismo ospedaliero è una "città nella città" dove molteplici funzioni trovano spazio e relazioni in un'unica infrastruttura complessa vissuta da utilizzatori con esigenze diverse e a volte contrastanti. È necessario quindi rilevarne lo stato di sostenibilità sottolineando come le diffuse componenti tecnologiche, la carenza di investimenti significativi e la grande complessità gestionale abbiano contribuito a un rallentamento delle ricerche sugli aspetti architettonici, morfo-tipologici e costruttivi di queste infrastrutture. In particolare, si stima che, a fronte di un ciclo di vita ottimale di circa cinquant'anni, la maggior parte degli ospedali europei risulti obsoleto e poco adeguato a ospitare i modelli organizzativi contemporanei. Tale tasso di obsolescenza nasce dall'incapacità di un organismo eccessivamente rigido di accompagnare i repentini cambiamenti e le

modificazioni richieste dalle evoluzioni dei processi e delle tecnologie, al netto anche dei lunghi tempi per la progettazione e costruzione. L'integrazione di questi bisogni e la necessità di soddisfare queste esigenze, a fronte di stringenti requisiti di sicurezza, igiene e ridondanza impiantistica, rendono l'ospedale una infrastruttura energivora dai consumi estremamente elevati (oltre il doppio di un edificio commerciale), funzionante 24 ore al giorno, 7 giorni su 7.

Proprio in questa logica il focus della progettazione ospedaliera del prossimo futuro dovrà essere interpretato attraverso apposite strategie di Next Generation Hospital® e secondo precisi requisiti di sostenibilità. La sostenibilità è da considerarsi come un concetto olistico che al suo interno comprende tematiche ambientali, sociali, energetiche, economiche e organizzative. In ambito sanitario, come sottolinea anche l'approccio *One Health* portato avanti dall'Unione europea, coinvolge sicuramente l'accesso alle cure, la digitalizzazione dei processi e la gestione del rischio, ma riguarda anche il rapporto tra l'uomo e l'ambiente sanitario, compreso il punto di vista architettonico. Si stima infatti che se il settore sanitario fosse uno Stato sarebbe il quinto maggior inquinante al mondo. Il recente report dell'EU Expert Advisory Group della Partnership for Health System Sustainability and Resilience (PHSSR) sottolinea una forte reciprocità tra la sostenibilità ambientale e i sistemi sanitari. Da un lato, i sistemi sanitari, attraverso le loro attività, le infrastrutture e l'utilizzo delle risorse, contribuiscono a circa il 5,2% dei gas serra a livello mondiale, con implicazioni di vasta portata sulla qualità dell'aria e dell'acqua, sui cambiamenti climatici e sulla perdita di biodiversità. Dall'altro lato, i rischi posti dai cambiamenti climatici, tra cui le malattie legate a ondate di calore e l'aumento dei tassi di mortalità, stanno creando un onere sempre maggiore per i sistemi sanitari, in particolare per quanto riguarda le malattie cronico-degenerative (*Non-Communicable Diseases*, NCDs).

La sostenibilità è quindi interpretata come un concetto trasversale che coinvolge l'accesso alle cure, la digitalizzazione dei processi e la gestione del rischio, ma riguarda anche il rapporto tra l'uomo e l'ambiente sanitario dal punto di vista architettonico. Pertanto, la progettazione ospedaliera ha, attraverso un corretto dimensionamento degli spazi e l'utilizzo di tecnologie orientate alla decarbonizzazione, la capacità di creare benessere per le persone e di migliorare la qualità della vita contribuendo a politiche sostenibili orientate ai *Sustainable Development Goals* (SDG) e alla definizione del corretto profilo ESG (*Environmental, Social, Governance*) dell'intera organizzazione sanitaria.

Sono quindi necessari nuovi modelli e *framework* metaprogettuali per aiutare i decisori e i *policy makers*, le stazioni appaltanti e i progettisti a individuare i corretti dimensionamenti, le relazioni funzionali e spaziali e i requisiti prestazionali di sostenibilità che un ospedale che guarda al futuro deve possedere. Inoltre, è necessario misurare le qualità di un ospedale e identificare indicatori di monitoraggio delle performance (*Key Performance Indicator*, KPI) per ciascun ambito tematico in grado di traguardare gli ospedali contemporanei verso dei veri modelli di nuova generazione (Next Generation Hospital®) funzionali, sostenibili, digitali, sicuri, inclusivi e in rete con il territorio per intercettare efficacemente le esigenze della sanità del futuro.

L'*ospedale del futuro* dovrà traguardare gli obiettivi di sviluppo sostenibile come importante presupposto per garantire la salute, interpretando la sostenibilità sociale, economica ed ecologica (ambientale). Questo include diversi aspetti del sistema architettonico, dalle componenti dell'edificio ai criteri di gestione e progettazione integrata applicati fin dalle prime fasi, e supportate da strumenti avanzati di digitalizzazione.

La sostenibilità dei sistemi edilizi comprende poi il consumo energetico, l'approvvigionamento da fonti energetiche alternative, il comfort termico, l'uso dell'acqua, la gestione dei rifiuti, i sistemi di ventilazione e l'efficienza dell'illuminazione, la qualità dell'aria, i materiali e le scelte costruttive. A una scala più ampia, una corretta scelta localizzativa orientata anche alla riduzione di consumo di suolo e valorizzazione degli ambiti infrastrutturali esistenti, laddove possibile, potrà promuovere strategie di sostenibilità e rigenerazione urbana. La valutazione olistica della sostenibilità dovrebbe essere infine condotta attraverso l'implementazione e l'utilizzo di modelli di valutazione basati su evidenze scientifiche e robuste metodologie di *assessment*.

Dallo studio localizzativo all'accessibilità, dalla presenza del verde alla progettazione funzionale, dagli aspetti di sicurezza fino alle strategie di resilienza, la progettazione ospedaliera ha il compito di declinare le strategie più recenti che la letteratura scientifica e tecnica del settore raccomanda e confrontarle con le molteplici *best practices* internazionali interpretando il carattere innovativo e sostenibile di ciascuna specifica operazione. L'innovazione nel progetto può infatti avvenire solo tramite una continua sinergia tra ricerca, formazione e trasferimento tecnologico per promuovere spazi di cura all'avanguardia, inclusivi e sostenibili attraverso un approccio *evidence-based* dal profilo fortemente multidisciplinare.

Il progetto dell'*ospedale del futuro* deve pertanto contaminarsi con questi temi di frontiera e saper correttamente interpretare le più grandi e complesse sfide sociali, ambientali e gestionali della sostenibilità.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Brambilla A, Rebecchi A, Capolongo S. Evidence Based Hospital Design. A literature review of the recent publications about the EBD impact of built environment on hospital occupants' and organizational outcomes. Ann Ig 2019;31(2):165-80.
- World Health Organization (WHO). Hospitals of the future: a technical brief on re-thinking the architecture of hospitals. WHO reference number: WHO/EURO:2023-7525-47292-69380, 22 May 2023. https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2023-7525-47292-69380
- Capolongo S, Gola M, Brambilla A, et al. COVID-19 and healthcare facilities: A decalogue of design strategies for resilient hospitals. Acta Biomed 2020;91(9-S):50-60.
- Brambilla A, Capolongo S. Healthy and sustainable hospital evaluation — A review of POE tools for hospital assessment in an evidence-based design framework. Buildings 2019;9(4): 76. https://doi.org/10.3390/buildings9040076
- Partnership for Health System Sustainability and Resilience (PHSSR). A Stitch in Time: Early Intervention to Tackle Europe's NCD Crisis. November 2023. https://www.phssr.org/reports

LA SOSTENIBILITÀ DELLA SALUTE. NUOVI EQUILIBRI TRA DATI, WELFARE E SSN

È ormai chiaro che l'argomento riguardante la "sostenibilità della salute" deve essere sviluppato in maniera articolata e completa attraverso una molteplicità di prospettive, scientifiche, economiche e giuridiche, all'interno di un sistema di welfare caratterizzato dall'interdipendenza tra salute, sviluppo economico e diritti dei cittadini. Di fatto, non esiste "welfare" senza sostenibilità economica, ma occorre riconoscere che anche quest'ultimo concetto si presta a equivoci interpretativi, che rischiano di svilire l'importanza della tematica, riducendola ad un semplice calcolo finanziario. L'obiettivo dell'opera è invece quello di restituire all'argomento della sostenibilità nella salute la sua ricchezza, provando ad accompagnare il lettore nell'approfondimento di prospettive tra loro diverse ma complementari, così come devono essere complementari il "welfare" - inteso come bene pubblico e collettivo - e utilizzo efficiente delle risorse pubbliche.

I contributi raccolti in questo volume intendono evidenziare la necessità di una visione complessiva e innovativa, che deve rappresentare la spinta, per molteplici settori, discipline e comunità a vari livelli della società, a lavorare insieme con la finalità di promuovere la salute e il benessere nella consapevolezza e nel rispetto dei vincoli del bilancio pubblico.

edra