

Il settore farmaceutico rischia il default. Proposte per ristabilire l'equilibrio economico e per definire una nuova *governance* strutturale

Nello Martini

Direttore Ricerca e Sviluppo Accademia Nazionale di Medicina, Roma - Italy

The pharmaceutical sector is at default risk. A proposal to re-establish the economic balance and define a new governance

The pharmaceutical governance in Italy is provided by a cap applied as a percentage of the National Health Fund to the territorial (11.35%) and hospital expenditure (3.5%). The amount of overspending is charged to the pharmaceutical companies with a payback procedure. For the years 2014-2016 the overspending is estimated at about 3.8 billion euros, which is likely to result in a system default. In this article a new pharmaceutical governance is proposed and discussed; its aim is to avoid financial imbalance and to identify appropriate measures to bridge the gap between the very high prices of new/innovative drugs and the system sustainability.

Keywords: Drug expenditure, Formulary governance, Pharmaceutical sector

Premessa

L'attuale modello regolatorio, che è stato in grado di governare la spesa farmaceutica territoriale, si sta mostrando incapace e inadeguato a governare la spesa farmaceutica ospedaliera, con il conseguente sfondamento, come previsto dalla tabella sotto riportata (Tab. I).

Come si può facilmente dedurre dalla tabella, nel periodo 2014-2016 il settore farmaceutico registrerà uno sfioramento del tetto programmato di spesa per la farmaceutica territoriale e ospedaliera pari a oltre 3,8 miliardi di euro.

Tali previsioni tengono conto del fondo dei farmaci innovativi (500 milioni di euro per il 2015 e 500 milioni di euro per il 2016), istituito nell'ambito della Legge di Stabilità (1) e dei tagli annunciati del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) per gli anni 2015 e 2016 (stimati in 2 miliardi di euro) (2).

L'entità delle previsioni di sfioramento riportata nella tabella è sostanzialmente in linea con analoghe previsioni effettuate dal Cergas Bocconi (3), oltre che con i dati inferenziali tratti da OsMed-AIFA (4).

È del tutto evidente che né le Regioni, né le Aziende Farmaceutiche saranno in grado di ripianare, per la parte di propria competenza, quasi 2 miliardi di euro; questo vale in particolare per le Regioni con piano di rientro.

Per le Aziende Farmaceutiche ciò potrebbe implicare inevitabilmente un disinvestimento in Ricerca e Sviluppo (R&D) e il rischio di pesanti ripercussioni sulla tenuta degli assetti occupazionali.

Se la situazione rimane immutata, il settore farmaceutico rischia, in tempi medio-brevi, di andare in default con tutte le negative conseguenze sul piano delle politiche di welfare, dell'assetto industriale e del ruolo dell'Italia a livello europeo e internazionale.

Per evitare che ciò accada sono necessarie due fasi:

- una fase "congiunturale" 2015-2016, per portare in riassetto la spesa farmaceutica ed evitare l'*overspending* e il superamento dei tetti, evitando le conseguenti procedure di *payback* a carico delle Regioni e delle Aziende;
- una fase "strutturale" da introdurre nella Legge di Stabilità 2016, che definisca una nuova *governance* strutturale in grado di assicurare accesso all'innovazione e sostenibilità economica, nel rispetto dell'equilibrio di bilancio stabilito nel Patto per la Salute (5).

TABELLA I - Previsioni degli sfioramenti della farmaceutica 2014-2016 e dell'entità dei ripiani a carico dell'Industria e delle Regioni

Anno	Sforamento (milioni di euro)		A carico Industria	A carico Regioni
	Territoriale	Ospedaliera		
2014	-190	1.016	508	508
2015	35	1.304	678	652
2016	-48	1.527	763	763
Totale	-203	3.847	1.949	1.923

Accepted: February 6, 2015

Published online: February 24, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Nello Martini
c/o Accademia Nazionale di Medicina
Via Angelo Brunetti 54, 00186 Roma, Italy
nello.martini@libero.it

Le misure “congiunturali”

Vanno rapidamente assunte e implementate alcune misure congiunturali che servono a riportare la spesa farmaceutica in equilibrio evitando sforamenti dei tetti e *payback* a carico delle Regioni e delle Industrie nel biennio 2015-2016.

Tali misure possono essere così individuate:

- Adottare un tetto unico per la farmaceutica
- Rivedere il Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN)
 - *delisting* per farmaci di prezzo inferiore o uguale a 10 €/confezione
 - revisione delle categorie terapeutiche omogenee prevedendo un prezzo di riferimento ai fini della rimborsabilità
- Rinegoziazione dei biotecnologici a brevetto scaduto
- Sostituire i tetti di prodotto e di classe con una procedura Prezzo/Volume (P/V).

Di seguito vengono illustrate le singole misure e l'entità stimata dei risparmi che potrebbero essere ottenuti.

Tetto unico per la farmaceutica

Prevedere un tetto unico per la farmaceutica superando gli attuali due tetti (farmaceutica territoriale: 11,35% del FSN; farmaceutica ospedaliera: 3,5% del FSN), perché ciò consentirebbe di utilizzare la quota di “non sfondamento” della spesa territoriale (oltre 200 milioni di euro) per bilanciare almeno in parte lo sfondamento della spesa ospedaliera (vedi Tab. I).

Delisting (classificazione in C) dei farmaci con prezzo inferiore o uguale a 10 €/confezione

È evidente che non risulta sostenibile introdurre nel PFN continuamente nuovi farmaci senza togliere alcun medicinale in via compensativa.

Nella Tabella II è indicata per classe terapeutica ATC-1° livello la spesa farmaceutica pubblica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel 2013 sostenuta per le confezioni con un prezzo inferiore o uguale a 10 euro (6).

Tale spesa ammonta a 4,2 miliardi di euro su un totale della spesa farmaceutica territoriale pari a 11,09 miliardi, rappresentando il 38,5%.

Ovviamente non è pensabile procedere a un *delisting* “brutale” in quanto molte confezioni benché a prezzo ridotto (≤€10) si riferiscono a terapie croniche e inoltre nel singolo paziente possono essere presenti più patologie croniche.

Pertanto si dovrebbe conservare la rimborsabilità per le confezioni impiegate per le patologie croniche e dovrebbero in ogni caso essere salvaguardati i bassi redditi.

Negli altri casi tali confezioni (stimabili tra il 15 e il 20% di quelle considerate) potrebbero essere non più rimborsate, tenendo anche conto che il differenziale tra il prezzo della confezione e il ticket che viene pagato in alcune Regioni risulta minimo e già oggi una frazione di soggetti acquista direttamente i farmaci *out-of-pocket*.

TABELLA II - Spesa farmaceutica pubblica SSN 2013-1° livello ATC per le confezioni con un prezzo inferiore o uguale a €10

Farmaci	ATC	Spesa 2013	Confezioni prezzo ≤€10	€ (milioni)
Cardiovascolari	C	3.604	39,2%	1.413
Gastrointestinali	A	1.947	68,2%	1.328
Neurologici	N	1.398	21,2%	296
Respiratori	R	1.023	7,4%	76
Antibatterici	J	898	50,6%	454
Ematologici	B	576	30,1%	174
Antinfiammatori	M	485	20,6%	99
Urologici	G	412	32,5%	134
Antineoplastici	L	252	48,2%	121
Ormoni	H	216	58,8%	127
Topici	S	215	15,1%	32
Dermatologici	D	59	18,4%	11
Antiparassitari	P	12	29,2%	3
Totale		11.097		4.268

Il risparmio di una procedura di *delisting* così considerata, con le necessarie e doverose esclusioni sopra riportate, può essere stimato in circa **750 milioni di euro**.

Rivedere il PFN

Secondo quanto previsto dall'articolo 23 comma 1 del Patto per la Salute, “l'AIFA provvede alla revisione del PFN dei farmaci rimborsabili, sulla base del criterio costo/beneficio ed efficacia terapeutica prevedendo anche dei prezzi di riferimento per categorie terapeutiche omogenee” (5).

Una revisione del PFN sulla base delle categorie terapeutiche omogenee è già stata effettuata nel 2003 (6).

Nella Tabella III è indicata, a titolo metodologico, la revisione effettuata nel 2003 per la categoria omogenea degli ACE-inibitori (7).

La revisione del 2003 ha riguardato 48 categorie terapeutiche omogenee e ha consentito un risparmio complessivo di oltre 284 milioni di euro.

Pertanto la metodologia e i criteri per la revisione del PFN con il prezzo di riferimento per categoria omogenea hanno già una base metodologica solida.

Ciò rende possibile una nuova revisione del PFN, necessaria dopo oltre 10 anni dalla prima revisione, anche perché si sono rese disponibili nuove categorie terapeutiche omogenee, che presentano costi di trattamento molto diversi e per le quali è possibile stabilire un prezzo di riferimento abbassando i costi di terapia più elevati rispetto al prezzo di riferimento, ponderato per i consumi, che copra almeno il 50% delle dosi totali.

È ad esempio il caso dei farmaci biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre patologie infiammatorie indicate nella Tabella IV, come da scheda tecnica dei singoli

TABELLA III - Revisione della categoria terapeutica omogenea e degli ACE-inibitori (anno 2003)

Principio attivo	N. confezioni	Costo DDD ponderato	Spesa 2002 (€)	%	CUM	N. DDD	%	CUM	Sconto farmaco	Sconto listino	Risparmio SSN
Inibitori enzima di conversione dell'angiotensina, non associati			600.638.873								
Ramipril	7	0,41	83.014.518	13,8	13,8	202.223.776	17,5	17,5			
Cilazapril	2	0,45	8.989.593	1,5	15,3	20.120.591	1,7	19,2			
Enalapril	6	0,45	204.900.490	34,1	49,4	453.418.219	39,3	58,5			
Lisinopril	6	0,47	75.950.191	12,6	62,1	160.154.313	13,9	72,4			
Benazepril	5	0,51	7.420.432	1,2	63,3	14.477.812	1,3	73,6	7,8%		€578.794
Quinapril	6	0,59	41.223.782	6,9	70,2	70.331.930	6,1	79,7	13,0% + S	7,0%	€8.244.756
Delapril	2	0,61	5.657.661	0,9	71,1	9.220.868	0,8	80,5	13,0% + S	7,0%	€1.131.532
Spirapril	2	0,65	5.051.445	0,8	72,0	7.797.159	0,7	81,2	13,0% + S	7,0%	€1.010.289
Fosinopril	6	0,69	62.858.351	10,5	82,4	91.049.090	7,9	89,1	13,0% + S	7,0%	€12.571.670
Trandolapril	2	0,73	5.375.869	0,9	83,3	7.370.251	0,6	89,7	13,0% + S	7,0%	€1.075.174
Moexipril	2	0,75	6.816.077	1,1	84,5	9.131.587	0,8	90,5	13,0% + S	7,0%	€1.363.215
Zofenopril	3	0,78	16.135.202	2,7	87,1	20.554.398	1,8	92,3	13,0% + S	7,0%	€3.227.040
Perindopril	2	0,87	77.245.264	12,9	100,0	89.227.204	7,7	100,0	13,0% + S	7,0%	€15.449.053
BASE			CRITERIO SPESA		cut-off SSN				€44.651.523		
0,47					0,47						

TABELLA IV - Costo semestrale netto dei farmaci biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre patologie infiammatorie

Farmaco	Principio attivo	Ditta	Costo semestrale al netto degli sconti (€)
ORENCIA®	Abatacept	BMS	8.675,10
ROACTEMRA®	Tocilizumab	ROCHE	6.862,30
SIMPONI®	Golimumab	JANSSEN	6.470,00
REMICADE®	Infliximab	SCHERING	5.932,20
ENBREL®	Etanercept	PFIZER	6.551,80
CIMZIA®	Certolizumab	UCB	6.433,10
HUMIRA®	Adalimumab	ABBOTT	6.424,00
KINERET®	Anakinra	BIOVITRUM	5.114,00

farmaci, tenendo peraltro conto della via di somministrazione, delle indicazioni e della copertura brevettuale.

Si può stimare che la revisione del PFN 2015 applicando un prezzo di riferimento ponderato per i consumi, che copra il 50% delle dosi complessive, possa portare a un risparmio valutabile in circa **550 milioni di euro**, senza alterare le quote di mercato e senza una riduzione lineare dei prezzi.

Rinegoziare il prezzo dei biotecnologici a brevetto scaduto

Per i farmaci biotecnologici a brevetto scaduto, dopo 10 anni di esclusività di mercato e per i quali non si renda disponibile un medicinale biosimilare, l'AIFA dovrebbe procedere a una rinegoziazione dei prezzi o all'introduzione di un meccanismo negoziale di P/V.

A titolo esemplificativo, nella Tabella V sono indicati i farmaci anticorpo monoclonali con brevetto scaduto nel 2013-2014 e con brevetto in scadenza tra il 2015 e il 2020 (8).

Ipotizzando una riduzione del prezzo del 30% si otterrebbe in proiezione un risparmio di **388 milioni di euro**.

Sostituire i tetti di prodotto e di classe con una procedura di P/V

Attualmente oltre ai tetti nazionali per la farmaceutica territoriale (11,35% del FSN) e per la farmaceutica ospedaliera (3,5% del FSN), sono stati applicati tetti per categoria terapeutica (ad esempio incretine) e oltre 90 tetti per singolo prodotto (9).

Ciò crea un enorme dispendio di attività negoziale da parte dell'AIFA per il rinnovo dei tetti, dovendo peraltro considerare un contenzioso molto pesante, che di fatto ha bloccato molte delle procedure di *payback* da parte delle Aziende in caso di superamento del tetto.

Risulta molto più logico applicare in maniera trasparente e omogenea una procedura di P/V, attraverso cui si determina una riduzione programmata del prezzo del medicinale (o uno sconto alle strutture pubbliche) in rapporto

TABELLA V - Stima dei risparmi ottenibili dagli anticorpi monoclonali scaduti nel 2013-2014 o in scadenza nel 2015-2020

Farmaci biotecnologici	Scadenza brevetto	Fatturato 2011 € (milioni)	Mese di scadenza del brevetto per anno		Risparmio potenziale per anno € (milioni)	Anno
			Anno	Mesi		
Rituximab	02/11/2013	176	2013	2	12,3	2013
Rituximab				10		
Trastuzumab	29/07/2014	222,5	2014	5	84,4	2014
Infliximab	13/08/2014	134,5		4		
Cetuximab	15/09/2014	35,6		3		
Trastuzumab			2015	7	159,6	2015
Infliximab				8		
Cetuximab				9		
Etanercept	02/02/2015	311,9		10		
Etanercept			2016	2	15,6	2016
Adalimumab	16/04/2018	263,2	2018	8	52,6	2018
Adalimumab			2019	4	26,3	2019
Bevacizumab	16/12/2019	124	2020	12	37,2	2020
Totale		1.267,7			388,0	2013-2020

all’aumento dei volumi: si tratta di una misura tipica di tutti i mercati, che non genera contenzioso e che determina un contenimento sicuro e programmato della spesa farmaceutica.

Le misure “strutturali”

1) Le misure strutturali di una nuova *governance* per la farmaceutica si rendono necessarie perché, rispetto al governo della spesa farmaceutica definito dalla Legge 222/2007 (10) e dal Decreto Balduzzi (11), è completamente cambiato il modello di ricerca e sviluppo dei nuovi farmaci.

L’attuale *governance* è basata sui tetti di spesa per la farmaceutica, sull’attribuzione di *company budget*, sul fondo dei farmaci innovativi e sulle procedure di ripiano tramite *payback* in caso di *overspending* a carico delle Aziende Farmaceutiche.

Essa è risultata del tutto appropriata a governare la spesa farmaceutica territoriale: difatti dal 2008 al 2014 non si è verificato alcuno sfondamento della territoriale, non vi è stato alcun taglio lineare dei prezzi e i farmaci innovativi sono stati ammessi (seppure con ritardo) alla rimborsabilità.

L’appropriatezza della *governance* era riferita ai farmaci della *primary care*, caratterizzati da bassi costi ma alta prevalenza epidemiologica [basta pensare alle statine, ai farmaci antipertensivi o ai farmaci respiratori per il trattamento dell’asma e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)].

Tali farmaci di natura chimica, prescritti per milioni di assistiti e con un basso costo unitario ma con un fatturato molto elevato in ragione della prevalenza della malattia, vengono

TABELLA VI - Costi di trattamento di Glybera® e Sovaldi®

Patologia	Prodotto	Dose	Costo di trattamento
Deficit familiare di lipasi lipoproteica (<i>gene therapy</i>)	Glybera®	54 microdosi <i>one day</i> ^a	€1,1 milioni (Germania)
HCV	Sovaldi®	1 cpr/die 3 mesi	€37.000 ^b (€750 milioni - 2 anni ^c)

^aLe 54 microinfusioni vengono effettuate in reparti specialistici in un giorno.

^bCosto di trattamento per 3 mesi.

^cSpesa messa a budget da AIFA nei primi 2 anni di commercializzazione, corrispondente al trattamento di circa 50.000 pazienti (stimando gli sconti all’aumentare dei volumi).

chiamati *block-busters* (fatturato mondiale superiore a 1 miliardo di dollari/anno).

I farmaci del nuovo modello di R&D dell’Industria Farmaceutica sono nella stragrande maggioranza dei casi biotecnologici, ad altissimo costo e a bassa prevalenza epidemiologica: l’esempio tipico è rappresentato dai farmaci oncologici a bersaglio molecolare, registrati per sottopopolazioni di pazienti con tumore e in diverse linee di trattamento.

Questi nuovi farmaci biotecnologici vengono definiti *niche-busters* e ottengono un progressivo e consistente allargamento del mercato attraverso l’estensione delle indicazioni: ad esempio per i farmaci oncologici dalla 3^a linea alla 2^a-1^a linea, ad altri tipi di tumore.



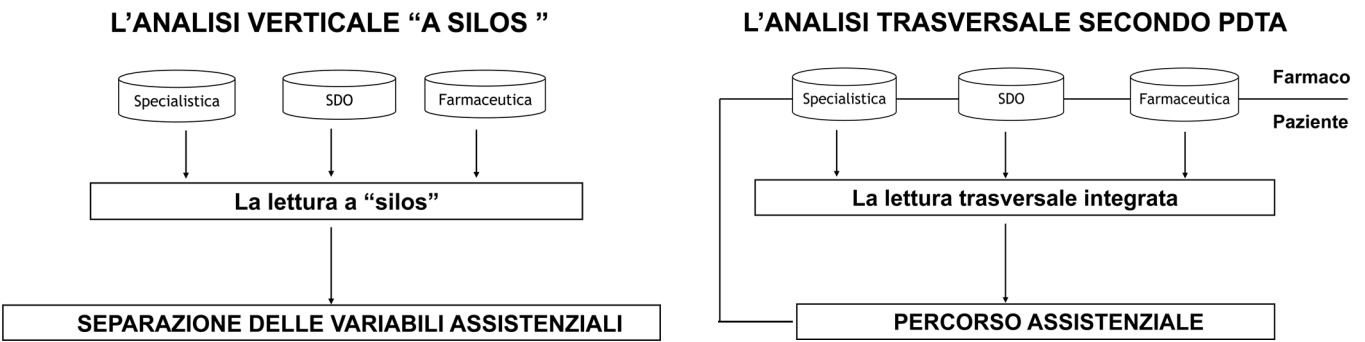


Fig. 1 - Dal modello "a silos" all'analisi trasversale. PDTA = percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali; SDO = scheda dimissione ospedaliera.

TABELLA VII - Costi assistenziali complessivi delle principali patologie croniche

Patologia	Costo medio pro capite annuo (€)	Farmaceutica		Ricoveri		Specialistica	
		€/anno	%	€/anno	%	€/anno	%
Artrite reumatoide	3.016	1.451	48,1	961	31,9	604	20,0
Diabete	2.713	806	29,7	1.488	54,8	419	15,4
Osteoporosi	2.329	895	38,4	996	42,8	438	18,8
Ipertensione	2.144	635	29,6	1.163	54,2	346	16,1
Dislipidemia	2.047	629	30,7	1.050	51,3	368	18,0
Epatite cronica C	12.925	4.148	32,1	7.670	59,3	1.107	8,6

Una nuova tipologia di medicinali è quella dei farmaci definiti *one shot*, cioè con una somministrazione singola o comunque limitata nel tempo, ma che produce un effetto duraturo e talora risolutivo, con guarigione della malattia.

Nella Tabella VI sono mostrati il primo farmaco di terapia genica (Glybera®), indicato per pazienti adulti con diagnosi di deficit familiare di lipasi lipoproteica (*Lipo Protein Lipase Deficiency*, LPLD) e gravi o ripetuti attacchi di pancreatite nonostante la dieta a ridotto contenuto di grassi, e il primo farmaco per l'epatite cronica C (HCV) (Sovaldi®), in grado di eradicare il virus e quindi potenzialmente di guarire la malattia, modificando il decorso naturale dell'HCV dalla cronicità alla cura (12).

I costi di trattamento come riportati in tabella sono molto elevati e tali da creare un rapido e rilevante squilibrio economico rispetto alle risorse programmate.

Risulta del tutto evidente che la *governance* della Legge 222/2007 (10) - Decreto Balduzzi (11) - *Spending Review* (13) basata sui tetti di spesa e sulle procedure di ripiano non è assolutamente in grado di governare i nuovi farmaci ad altissimo costo e bassa prevalenza (con estensione delle indicazioni) e i farmaci "curativi" *one shot*. Pertanto dopo la fase 2015-2016 di tipo congiunturale, nella finanziaria di fine 2016 va introdotta su base legislativa una nuova *governance* in grado di governare l'accesso, la rimborsabilità e l'equilibrio economico dei farmaci *niche-buster* e dei farmaci *one shot*.

2) Di seguito sono riportati i criteri e le misure da adottare per definire la nuova *governance*.

- **Durata del contratto:** 3 anni in modo da rateizzare l'importo dei pagamenti da parte delle strutture pubbliche ed evitare che il picco di spesa del primo anno finisca per destabilizzare economicamente il sistema.
- **Registri AIFA di monitoraggio:** con scheda di arruolamento per consentire l'appropriatezza prescrittiva e la scheda di follow-up e di fine trattamento per individuare i pazienti *non-responders* con l'applicazione della procedura di *payment-by-results* (PbR) a carico dell'Azienda, secondo il principio "*payment if the drug works - no payment if the drug doesn't work*".
- **P/V:** non razionare o limitare in modo discrezionale l'accesso alle terapie (misura che determinerebbe forti tensioni sociali), ma assicurare che all'aumento dei pazienti trattati corrisponda in modo proporzionale una riduzione dei costi, con un sistema progressivo di sconti in funzione dei volumi.
- **Parity price:** definire il costo del trattamento indipendentemente dalla durata, in quanto i costi di produzione incidono marginalmente sui costi complessivi degli investimenti in R&D.
- **Break-even model:** definire una spesa tendenziale che corrisponda nel tempo ai benefici di riduzione degli altri costi sanitari.

3) Un ulteriore passaggio tecnico e culturale più impegnativo e rilevante del nuovo sistema consiste nello spostare la *governance* dalla gestione della singola variabile all'intero processo assistenziale, cioè al controllo dei costi assistenziali complessivi (farmaceutica, ricoveri ospedalieri e specialistica).

TABELLA VIII - Costi e incidenza dei ricoveri ospedalieri sui costi complessivi dei pazienti con HCV e cirrosi, adenocarcinoma e trapianto di fegato

Diagnosi o intervento (principale)	Pazienti ricoverati (N = 1377)	% sui pazienti con HCV ricoverati	Spesa media pro capite (€)			
			Farmaceutica	Ricoveri	Specialistica	Totale
Cirrosi	146	10,6%	869	20.825 (91,6%)	1.035	22.729
Adenocarcinoma	109	7,9%	1.622	34.730 (92,6%)	1.158	37.509
Trapianto di fegato	9	0,6%	1.721	91.865 (96,0%)	2.136	95.722

Oggi la *governance* della Farmaceutica, e più in generale delle altri variabili assistenziali, è di tipo “a silos”, mentre il paziente assorbe contemporaneamente e in maniera differenziale risorse dalla farmaceutica, dai ricoveri ospedalieri e dalla specialistica e tali variabili di spesa vanno governate insieme nell’ambito della medesima patologia e delle comorbidità (Fig. 1).

Nella Tabella VII sono indicati a titolo esemplificativo i costi assistenziali complessivi di alcune patologie croniche basati sull’integrazione e sulla tracciabilità del singolo paziente nei flussi amministrativi integrati di farmaceutica-ricoveri-specialistica (14).

Come si può notare il peso più rilevante (per oltre il 50%) è rappresentato dai ricoveri ospedalieri che riassorbono la maggior parte dei costi assistenziali integrati.

Per i farmaci ad altissimo costo e ad altissimo impatto sociale (come nel caso dei nuovi farmaci per l’HCV), l’eradicazione del virus da parte dei nuovi trattamenti ha un effetto preciso e verificabile sulla riduzione nel tempo dei costi complessivi sanitari e in particolare dei ricoveri ospedalieri.

Nella Tabella VIII si evidenzia l’impressionante assorbimento di risorse da parte dei ricoveri ospedalieri nei pazienti HCV positivi con cirrosi, adenocarcinoma e trapianto di fegato (i costi dei ricoveri incidono per oltre il 90% sui costi assistenziali) (14).

Pertanto è necessario con la nuova *governance*, in maniera verificabile e riscontrabile con i flussi amministrativi regionali e locali, prevedere per i farmaci ad altissimo costo e impatto sociale una compensazione della spesa farmaceutica con la riduzione quantificata degli altri costi sanitari, con l’obiettivo di governare l’intero processo assistenziale essendo impossibile gestire la singola variabile del processo.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.
 Conflict of interest: The author has no conflict of interest.

Bibliografia

1. Legge 23 dicembre 2014 n. 190, art. 593. Disponibile sul sito: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/12/29/14G00203/>

sg (Accesso del 21/01/15).

2. Patto per la Salute. Disponibile sul sito: <http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc.asp?idprov=13142&iddoc=44351&tipodoc=2> (Accesso del 21/01/15).

3. OSFAR - Osservatorio Farmaci - Report n. 33. Disponibile sul sito: http://www.cergas.unibocconi.it/wps/wcm/connect/4960fcae-caeb-4cad-8cc5-8b7b78b6ae3b/Report33_ES.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0 (Accesso del 21/01/15).

4. Disponibile sul sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/tagli-alla-sanit%C3%A0-e-far-di-conto-con-la-salute-quali-sarebbero-state-le-conseguenze-i-finanz> (Accesso del 20/01/15).

5. Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, 10 luglio 2014. Disponibile sul sito: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_043072_13%20%20CSR%20PUNTO%2017%20%20ODG.pdf (Accesso del 21/01/15).

6. Legge 8 agosto 2002 n. 178, art. 9. Disponibile sul sito: <http://www.camera.it/parlam/leggi/02178l.htm> (Accesso del 21/01/15).

7. Ministero della Salute - Direzione Generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza : PFN 2003 - il nuovo Prontuario Farmaceutico Nazionale. Disponibile sul sito: http://www.nurse.altervista.org/software/prontuario2003_italiano.pdf (Accesso del 20/01/15).

8. Ministero dello Sviluppo Economico - Ufficio Brevetti. Disponibile sul sito: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato42537.pdf> (Accesso del 21/01/15).

9. Elaborazioni su Banca Dati – Farmadati. Disponibile sul sito: <http://www.farmadati.it/> (Accesso del 21/01/15).

10. Articolo 5 della Legge 29 novembre 2007, n. 222. Disponibile sul sito: <http://www.camera.it/parlam/leggi/07222l.htm> (Accesso del 27/01/14).

11. Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modifiche nella Legge 8 novembre 2012, n. 189. Decreto Legge disponibile sul sito: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/09/13/012G0180/sg> (Accesso del 21/01/15). Legge disponibile sul sito: <http://www.federsanita.it/public/legge-novembre-x21635allp1.pdf> (Accesso del 21/01/15).

12. Liang TJ, Ghany MG. Therapy of Hepatitis C - Back to the Future. Editorial. N Engl J Med 2014;370:2043-47.

13. Decreto Legge 6 luglio 2012 n. 95, convertito con modificazione nella Legge 7 agosto 2012 n. 135.

14. Osservatorio ARNO Cineca 2014. Disponibile sul sito: <https://osservatorioarno.cineca.org/> (Accesso del 10/12/14).

