

Value based pricing per i farmaci: quali opportunità? Quali rischi?*

di Claudio Jommi

1. Fondamenti della regolazione del prezzo dei farmaci

La regolazione del prezzo dei farmaci trova un suo fondamento teorico nelle imperfezioni del mercato farmaceutico, generate da fallimenti sia sul lato della domanda (consumatore non razionale, informazioni limitate, mancata separazione tra domanda e offerta, con rischio di induzione della prima da parte della seconda) che sul lato dell'offerta (monopolio legale prodotto dalla copertura brevettuale, tendenza naturale del mercato verso condizioni monopolistiche, generata, tra gli altri aspetti, da elevati costi fissi). Tali imperfezioni possono produrre, in una situazione di libera interazione tra domanda (anche intermediata da un agente imperfetto quale è il medico prescrittore) e offerta, prezzi di equilibrio superiori al costo marginale e quantità inferiori a quelle socialmente ottimali. Ciò genera un trasferimento del *surplus* dal consumatore al produttore e una riduzione netta del surplus per la società nel suo complesso.

Per contro, in gran parte dei sistemi sanitari, la spesa per farmaci è sostenuta da soggetti terzi rispetto al consumatore e al medico prescrittore (cosiddetti terzi pagatori). La presenza di un terzo pagatore rende il consumatore (e chi svolge un ruolo di agente nei suoi confronti, ovvero il medico prescrittore) insensibile al prezzo, con il rischio di attribuire al consumo di farmaci un valore marginale (espresso come costo-opportunità, ovvero come valore del miglior impiego alternativo delle risorse) praticamente nullo e producendo quindi un consumo socialmente superiore a quello ottimale, distorsione tipica dei mercati assicurativi.

In linea di principio, regolare i prezzi sulla base del loro valore (marginale) significa proprio definire il prezzo come valore del miglior uso alternativo possibile delle risorse. In pratica, il sistema di regolazione dei prezzi dei farmaci risponde (o può rispondere) a diversi obiettivi¹.

Il primo è di raggiungere condizioni di efficienza allocativa in senso statico, ovvero data la attuale disponibilità di beni e servizi disponibili. Di fatto, ciò significa rispondere alle seguenti domande:

- i prezzi riflettono il costo opportunità, ovvero la disponibilità che la società nel suo complesso ha di pagare per la migliore alternativa possibile esistente sul mercato?
- Dati i prezzi e le risorse disponibili, i farmaci vengono somministrati ai / consumati dai pazienti nei confronti dei quali sono più costo-efficaci?

Il secondo obiettivo è il raggiungimento dell'efficienza allocativa in senso dinamico che si concretizza, in una logica di evoluzione / dinamismo temporale, nell'idea che il prezzo vada a remunerare i futuri investimenti in R&S. Il concetto di efficienza allocativa in senso dinamico è ben sintetizzato nel prologo al *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS) inglese (cfr. infra). Secondo tale accordo l'obiettivo della regolazione dei prezzi è anche quello *“to promote a strong and profitable pharmaceutical industry capable of such sustained research and development expenditure as should lead to the future availability of new and improved medicines”*. In altri termini l'efficienza allocativa in senso dinamico richiede che alle imprese (e più in generale al sistema della ricerca) arrivi un flusso sistematico di risorse, che possa generare un investimento in R&S, tale da produrre un grado di innovazione socialmente desiderata. Non si tratta – si badi bene – di un obiettivo di politica industriale, ovvero dell'uso dei prezzi come strumento competitivo tra sistemi-paese per attrarre gli investimenti in R&S da parte delle imprese. Si tratta invece di

* Paper per il 4° sottogruppo “Sistema sanitario e sistema produttivo” del gruppo di studio di Astrid su “Le politiche sanitarie”, coordinato da Claudio De Vincenti, Renato Finocchi Ghersi e Andrea Tardiola.

¹ A. Towse, *If it ain't broke, don't price fix it: the OFT and the PPRS*, in «Health Economics», 2007, n.16, pp. 653-665

includere, oltre al Value Based Pricing (VBP), una visione dinamica dei bisogni non soddisfatti e che potrebbero essere soddisfatti nel medio-lungo periodo.

Il tema dell'efficienza allocativa in senso dinamico è molto complesso, data la difficoltà di prevedere i costi futuri della R&S: tale difficoltà è legata essenzialmente all'alto rischio di fallimento (con conseguenti elevati costi sommersi), ai tempi lunghi della R&S ed alla natura globale e congiunta di tali costi. I prezzi dei prodotti lanciati sul mercato devono quindi essere sufficienti a remunerare i costi di R&S, compresi i fallimenti, e i flussi di ricavo devono essere sufficienti a garantire un investimento continuo in R&S socialmente ottimale. Il tema è oggetto di dibattito, in quanto da una parte prezzi troppo elevati rischiano di remunerare inefficienze dal lato dell'offerta (e riprodurre condizioni di monopolio), dall'altra esiste una certa evidenza sulla correlazione tra dimensione del mercato potenziale e sviluppo di nuovi farmaci e vaccini².

Oltre al raggiungimento di obiettivi di efficienza allocativa in senso statico e dinamico, un buon sistema di regolazione dei prezzi richiede che la loro determinazione o contrattazione sia³:

- trasparente (la trasparenza è peraltro esplicitamente richiesta dalle Direttive Comunitarie);
- stabile, con conseguente prevedibilità dei flussi di ricavo per le imprese, in un contesto di forte incertezza strutturale di settore;
- flessibile / differenziato per segmento di mercato: (i) i prezzi possono essere liberamente determinati, laddove, come avviene per i farmaci di automedicazione, si presume una maggiore razionalità del consumatore, il superamento tendenziale di condizioni monopolistiche e l'assenza di un terzo pagatore (in genere, i farmaci da banco non sono coperti né dai sistemi assicurativi obbligatori, né dalle assicurazioni volontarie); (ii) con riferimento alle molecole *off-patent*, la regolazione ha l'obiettivo di stimolare la concorrenza di prezzo (prezzo di riferimento e incentivi / obbligo di sostituzione da parte delle farmacie); (iii) i farmaci protetti da brevetto (e relativi *co-marketer*) presenti da tempo sul mercato da una parte sono soggetti ad una erosione delle quote di mercato per effetto della disponibilità di nuovi prodotti, dall'altra beneficiano indirettamente della riduzione del tasso di innovazione: per tali farmaci la concorrenza è basata sull'informazione al medico e non sul prezzo, a meno che non venga introdotto un *reference pricing* per categorie terapeutiche (che comprendono farmaci coperti e non coperti da brevetto - cfr. *infra*); (iv) sui nuovi prodotti, registrati (in prevalenza) con studi di non inferiorità, la concorrenza, se esiste, è basata essenzialmente sul valore aggiunto (e, ovviamente, non sul prezzo) e nella regolazione dei prezzi dovrebbe essere valutato il valore aggiunto dei nuovi farmaci.

Più controverso è l'uso dei prezzi come strumento di politica industriale, ovvero finalizzato ad attrarre investimenti (in R&S e fissi produttivi) delle imprese. Sebbene esistano evidenze⁴ sulla rilevanza del contesto regolatorio e, in particolare, della regolazione dei prezzi, sulle decisioni di localizzazione delle attività di R&S, le variabili che determinano tali scelte sono molteplici. Inoltre il prezzo non dovrebbe riconoscere il valore della R&S in quanto tale, ma come investimento essenziale per la risposta a bisogni non (o parzialmente) soddisfatti.

² Vedi D. Acemoglu e J. Linn, *Market Size in Innovation: Theory and Evidence from the Pharmaceutical Industry*, Massachusetts Institute of Technology, Massachusetts Institute of Technology, Department of Economics Working Paper Series, 2003; Working Paper n- 03-33; A. Finkelstein, *Health policy and technological change: evidence from the vaccine industry*, NBER Working Paper, 2003, n. 9460; F. R. Lichtenberg e J. Walsfogel, *Does misery love company? Evidence from pharmaceutical markets before and after the Orphan Drug Act*, NBER Working Paper, 2003, n. 9750.

³ C. Lucioni, *Una possibile metodologia di fissazione del prezzo dei farmaci in Italia*, in G. Macciotta (a cura di), *La salute e il mercato: la ricerca farmaceutica tra stato, industria e cittadini*, ASTRID, Milano, Il Sole 24 Ore, 2008, pp. 133-142.

⁴ C. Jommi C e S. Paruzzolo, *Public administration and R&D localisation by pharmaceutical and biotech companies: a theoretical framework and the Italian case study*, in «Health Policy», 2007, n. 81, pp. 117-130.

2. Perché il dibattito sul Value Based Pricing?

Il tema della regolazione del prezzo dei farmaci, oggetto di attenzione da diverso tempo, è rientrato negli ultimi due anni prepotentemente nel dibattito scientifico e politico, per effetto di un rapporto pubblicato nel 2007 dall'OFT (*Office of Fair Trading*) inglese. Tale rapporto ha esplicitamente suggerito il graduale superamento del sistema indiretto di regolazione dei prezzi basato sul PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*), e l'introduzione di una regolazione del prezzo *product-by-product* basata sul valore (VBP – *Value Based Pricing*). Nello specifico, la proposta dell'OFT è di agganciare il prezzo del farmaco alla valutazione di costo-efficacia effettuata dagli istituti di valutazione delle tecnologie sanitarie (NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence* e SMC – *Scottish Medicine Consortium*). Nella sostanza, la proposta dell'OFT è che il prezzo sia determinato dal Ministero della Salute, con successive variazioni in caso di importanti cambiamenti nella classe di appartenenza del prodotto (ad esempio, introduzione di nuovo farmaco appartenente alla stessa classe terapeutica). L'OFT ha anche proposto l'introduzione di un budget fisso per la spesa farmaceutica e l'applicazione estensiva di accordi di *risk-sharing* (ovvero di distribuzione del rischio di insuccesso di un farmaco tra imprese e terzo pagatore), nel caso di evidenze non sufficienti al momento della regolazione dei prezzi.

Ad un *feedback* preliminare del Governo inglese ad Agosto 2007, è seguito il rinnovo del contratto PPRS per il periodo 2009-2014⁵ (ABPI e DoH, 2009) e la pubblicazione di una risposta definitiva alla proposta OFT a Giugno 2009⁶. In estrema sintesi, le indicazioni del Governo sono due:

- le valutazioni di costo-efficacia sono sistematicamente effettuate dal NICE, che utilizza (non esplicitamente) valori soglia per la selezione delle tecnologie da introdurre nel sistema, e sono utilizzate a livello locale. In altri termini, l'offerta è lasciata libera di agire sul fronte dei prezzi; è il monopsonio sulla domanda a garantire un'allocazione razionale delle risorse; il prezzo è quindi già implicitamente regolato e la possibilità di procedere ad una modulazione dei prezzi per i prodotti nell'ambito di un determinato portafoglio è molto meno rilevante;
- vengono introdotti e sistematizzati con il nuovo PPRS elementi di flessibilità nel sistema, consentendo alle imprese di lanciare un prodotto a prezzi bassi, soprattutto laddove le evidenze di valore aggiunto siano insufficienti, per poi prevedere la possibilità di aumentare i prezzi successivamente, qualora esistano evidenze che modificano il valore del farmaco per la stessa indicazione o quando viene registrata una nuova indicazione con valore superiore rispetto a quella registrata.

Il PPRS è rimasto quindi in vigore, ma si è assistito alle prime avvisaglie di un suo superamento (anche se parziale).

Un'ulteriore critica, mossa al documento dell'OFT, è l'introduzione di un tetto fisso di spesa per l'assistenza farmaceutica. Tale critica è basata sull'osservazione che il raggiungimento dell'efficienza allocativa in senso statico (e dinamico) richiede la possibilità di agire sul mix dei fattori produttivi, per allocare le risorse su quelli che garantiscono una maggiore costo-efficacia⁷. E' quindi possibile introdurre un budget complessivo sull'assistenza sanitaria, ma non su fattori produttivi specifici⁸.

⁵ Association of British Pharmaceutical Industry and Department of Health, *The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2009*, 11 December 2008.

⁶ Department for Business Innovation & Skills, Final Government response to recommendations aimed at Government contained in the OFT report "The Pharmaceutical Price Regulation Scheme", June 2009.

⁷ L. Garrison e A. Towse, *The drug budget silo mentality in Europe: an overview*, in «Value in Health», 2003, n. 6, pp.1-9.

⁸ Vedi A. J. Culyer et al., *Searching for a threshold, not setting one: the role of the National Institute of Health and Clinical Excellence*, in «Journal of Health Services Research and Policy», 2007, n. 12(1), pp. 56-58; S. Thornton, *Drug price reform in the UK: debunking the myths*, in «Health Economics», 2007, n. 16, pp. 981-992.

3. La definizione di VBP

Il concetto di VBP è stato declinato in primo luogo sui nuovi prodotti lanciati sul mercato. Il prezzo di un nuovo farmaco⁹:

- deve riflettere la capacità del farmaco di produrre salute, ovvero il suo valore terapeutico: è quindi necessario identificare il rapporto tra valore aggiunto e costo aggiunto;
- deve garantire la sostenibilità del premio di prezzo richiesto, ovvero il premio di prezzo (rispetto a farmaci comparatori) non deve essere superiore ad una certa soglia (di costo-efficacia) oltre alla quale non è considerato sostenibile per il sistema.

In altri termini, la regolazione dei prezzi, secondo l'approccio di VBP, deve basarsi su una valutazione costo-efficacia, ovvero di costo differenziale rapportato ad efficacia differenziale rispetto al comparatore, che rappresenta la migliore alternativa possibile di utilizzo delle risorse. Inoltre, utilizzare un metodo di VBP significa, una volta determinato il rapporto costo-efficacia, comparare tale rapporto con un valore soglia predeterminato. Fissare il prezzo in modo tale che la costo-efficacia sia pari al valore soglia significa produrre un risultato netto marginale in termini di salute pari a zero (nella prospettiva in cui le stesse risorse potrebbero essere utilizzate alternativamente ottenendo lo stesso risultato).

Il confronto con valori-soglia da una parte viene giudicato critico nel momento in cui segue, al superamento del valore-soglia stesso, la mancata rimborsabilità del farmaco. D'altra parte, tale riferimento evita una spirale verso l'alto o verso il basso (a seconda del potere negoziale dei due attori, soggetto regolatorio e industria) nella contrattazione dei prezzi. Il rapporto costo-efficacia dipende, infatti, dal prezzo dei farmaci. Di conseguenza, nel momento in cui non si stabilisce una soglia (massima) di costo-efficacia accettabile, le imprese tenderebbero a giustificare sempre il prezzo richiesto con un valore di costo-efficacia considerato accettabile. D'altra parte i terzi pagatori cercherebbero di esercitare al massimo il loro potere monopsonistico, imponendo un valore soglia "implicito" molto basso per garantire la semplice sostenibilità finanziaria (ma non necessariamente un'allocazione razionale delle risorse).

Alcuni studiosi¹⁰ estendono il concetto di VBP anche al valore di rimborso per prodotti già presenti sul mercato (prezzo di riferimento). Il prezzo di riferimento, come noto è stato applicato alle molecole genericate e, in misura meno diffusa, a gruppi di molecole, di cui almeno una genericata (Tabella 11).

Il prezzo di riferimento comporta l'applicazione di una semplice analisi di minimizzazione dei costi, peraltro riferita alla sola componente dei costi del farmaco, nella presunzione di equivalenza sotto il profilo dei bisogni soddisfatti da parte di tutti i prodotti inclusi nel cluster cui si applica il prezzo di riferimento. Definire il prezzo di riferimento come applicazione del VBP, soprattutto se riferito a classi terapeutiche, non è del tutto corretto, in quanto si presuppone che le alternative abbiano efficacia e effetti collaterali sovrapponibili, quando invece anche dai prodotti identici per meccanismo di azione (*me-too*) ci si aspetta (e spesso si ottiene) un miglioramento del profilo rischio-benefici rispetto al farmaco originatore. Il prezzo di riferimento è in realtà uno strumento finalizzato ad aumentare la pressione competitiva (di prezzo) sui nuovi prodotti lanciati sul mercato.

⁹ K. Claxton et al., Value Based Pricing, in «British Medical Journal», 2008, n. 336, pp. 251-254.

¹⁰ Cfr. ad es. B. Goldman, *Value-based pricing: a rational approach in Europe*, Second International Symposium on Evidence-Based Health Care, 19-20 November, Krakov, Poland..

Tabella 1: L'applicazione del reference pricing

Paese	Anno	Cluster	Inclusione di prodotti coperti da brevetto	Prezzo di riferimento	Sostituzione farmacista
Australia	1998	H2 Antagonisti, Ace Inibitori, Beta Bloccanti, Calcio Antagonisti, Statine	Sì	Prezzo più basso	Sì
Belgio	2001	Molecola (solo genericata)	No	Inizialmente prezzo del brand - 16% Successive riduzioni del Governo fino ad arrivare a prezzo del brand - 30% Il taglio del 30% viene applicato ogni volta che entra un nuovo prodotto soggetto a PR	No
	2007	Molecola off patent incluse anche le non generate	No	Inizialmente prezzo del brand - 16% Successive riduzioni del Governo fino ad arrivare a prezzo del brand - 30% Il taglio del 30% viene applicato ogni volta che entra un nuovo prodotto soggetto a PR	Sì
British Columbia (Canada)	1995	Molecola	No	Generalmente il più basso	Sì
		H2 Antagonisti, Ace Inibitori, CalcioAntagonisti, Antiinfiammatori non steroidei, Nitrati	Sì	Generalmente il più basso	No
Danimarca	1993	Molecola e confezione genericate o con prodotto copia importazione parallela	No	Prezzo medio dei due prodotti più economici Dal 2001, prezzo più basso	Sì
Germania	1989	Molecola	No	Prezzo più basso	Sì (dal 2002)
	1992	Molecole simili sotto il profilo farmacologico e terapeutico (Classe 2)	Sì (prima del 1996 e dopo il 2003) L'inclusione nel PR di prodotti coperti da brevetto avviene a meno che il prodotto non sia innovativo sotto il profilo terapeutico e l'innovatività non venga dimostrata preferibilmente attraverso studi comparativi	Media ponderata dei prezzi Dal 2003 il PR deve essere superiore al terzo prezzo più basso riferito ai prodotti cui si applica	No
	1993	Molecole con effetti terapeutici comparabili, in particolare associazione tra farmaci (Classe 3)			No
Ungheria	1999	Molecola	No	Prezzo più basso 30% di sconto minimo dei generici rispetto ad originatore	
	2003	Alcune classi terapeutiche (incluse le statine)	Sì	Media aritmetica del costo per DDD effettuata su prodotti con costo per DDD più basso e che raggiungono almeno il 50% della quota di mercato Delisting completo per i farmaci con costo per DDD superiore di tre volte al prezzo di riferimento	
Italia	2001	Molecola e confezione genericata	No	Prezzo più basso	Sì
	2006-2008	PPI (Solo alcune regioni)	Sì	Prezzo più basso	No
Norvegia	2003-2004	Alcune classi terapeutiche (solo molecole caratterizzate dalla presenza di un generico)	No	Prezzo più basso	Sì (solo generica)
Nuova Zelanda	1993	Tutte le classi terapeutiche	Sì	Prezzo più basso	Sì (solo generica)
Paesi Bassi	1991	Classi terapeutiche	Sì	Valore mediano dei prezzi (per DDD)	No
Spagna	2000 (Dic)	Molecole genericate	No	Media ponderata dei prezzi più bassi riferiti ad una mercato cumulato di almeno il 20% Dal 2004 media dei tre prezzi per DDD più bassi	Sì
		Classi terapeutiche (solo alcune Comunidades Autonomas)	Sì		
Svezia	1993-2002	Molecole genericate	No	Prezzo più basso + 10% (aggiornamento sistematico ogni 4 anni)	Sì (introduzione a seguito dell'abolizione del prezzo di riferimento)

Se ricondotto al suo ruolo originario, ovvero di determinazione del prezzo per nuovi farmaci, il sistema di VBP propone un uso estensivo della valutazione economica nella definizione del prezzo dei farmaci. In termini generali, comunque, anche nell'ipotesi in cui la determinazione dei prezzi fosse ispirata ai principi del VBP, non dovrebbero essere trascurati altri aspetti quali fattori etici e di equità nell'accesso alle terapie (modulando, ad esempio, il peso della valutazione economica sulla base dell'effettiva esistenza di alternative sul mercato)¹¹. Inoltre, possono essere utili valutazioni che vadano al di là del principio, fondante della valutazione economica, della efficiente allocazione delle risorse, e che tengano conto della sola sostenibilità finanziaria (valutazione di impatto sul budget - BIA). Le BIA sono però potenzialmente critiche: non misurano l'efficienza allocativa (statica e dinamica), in quanto non considerano (o considerano separatamente dai costi emergenti ed evitati) la dimensione dei benefici. E' quindi utile ribadire che la valutazione di impatto sul budget propone una visione parziale e limitata dell'approccio di VBP.

4. L'uso del VBP a livello internazionale

In diversi paesi è formalmente previsto l'uso della valutazione economica a fini decisionali di prezzo e/o rimborso. Solo tre paesi prevedono esplicitamente o usano implicitamente valori soglia per decisioni regolatorie: Svezia, Polonia e Inghilterra e Galles. In Inghilterra e Galles, a fronte della libera determinazione dei prezzi da parte delle imprese (nell'ambito del PPRS), viene usato implicitamente un valore soglia del rapporto costo-efficacia (espresso come Costo per QALY), per le nuove tecnologie oggetto di valutazione del NICE. Qualora una nuova tecnologia superi il valore soglia, il NICE analizza l'opportunità o meno del suo utilizzo e rimborso pubblico; i livelli locali di governo (*Primary Care Trusts e Hospital Trusts*), qualora vogliano utilizzare nuove tecnologie non raccomandate dal NICE, devono farlo con risorse proprie. Se invece la nuova tecnologia ha un valore di costo-efficacia al di sotto del valore soglia, gli operatori del sistema sono tenuti a renderla disponibile ai pazienti entro tre mesi dalla valutazione; si tratta tuttavia di un principio solo parzialmente (e differentemente) applicato, in quanto non viene previsto un nuovo budget ad hoc per la copertura finanziaria dell'innovazione.

Un secondo caso internazionale interessante è quello svedese, dove l'Agenzia per la rimborsabilità di farmaci e prestazioni odontoiatriche (TLV - *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, Tandvårds-och LäkemedelsförmånsVerket*) ha pubblicato linee-guida per la conduzione di studi di valutazione economica ai fini dell'inclusione di un nuovo prodotto nel prontuario farmaceutico nazionale. Tali linee-guida prevedono:

- l'uso della prospettiva sociale nell'analisi, indipendentemente da chi sostiene la spesa;
- l'uso preferenziale negli studi di dati svedesi, epidemiologici e di costo;
- una valutazione complessiva del rapporto costo-efficacia, accompagnata, eventualmente da valutazioni parziali per sottogruppi di pazienti;
- l'uso dei QALYs come strumento preferenziale di valutazione di esito (analogamente a NICE), cui associare la valutazione del costo per anno di vita guadagnato, nel caso in cui l'aumento della sopravvivenza rappresenti l'esito principale;
- l'uso di un'analisi costo-benefici (con valutazione della *Willingness To Pay*) nel caso in cui la valutazione dei QALYs sia complessa (ad esempio trattamenti che producono un'importante sofferenza per il paziente nel breve periodo);
- il ricorso a modelli di simulazione di impatto di *endpoint* surrogati su indicatori di esito finale (qualora si disponga dei soli dati di esito intermedio).

¹¹ C. Lucioni, *Una possibile metodologia di fissazione del prezzo dei farmaci in Italia*, cit.

5. Quali gli aspetti critici del VBP

La regolazione del prezzo sulla base – anche - della sua costo-efficacia è apparentemente semplice, ma di grande complessità, legata essenzialmente alle scelte che deve operare chiunque affronti uno studio di valutazione economica. Tali complessità sono sistematicamente analizzate in diversi documenti, tra cui le recenti linee-guida sugli studi di valutazione economica promossi dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria¹². Non è questa la sede per analizzare nello specifico i diversi aspetti tecnici delle valutazioni economiche, ma è importante sottolineare quelli che maggiormente possono incidere sull'uso delle stesse ai fini della determinazione dei prezzi.

Il punto di vista dell'analisi

I risultati della valutazione economica dipendono in modo sostanziale dal punto di vista dell'analisi adottata. La prospettiva sociale tiene conto dei costi collegati alla perdita di produttività generata da mortalità prematura, pre-pensionamento ed assenza dal lavoro nonché dei costi diretti non sanitari. Si tratta quindi della prospettiva più ampia e, quindi, corretta dal punto di vista dell'allocazione complessiva di risorse scarse. Tale prospettiva è particolarmente importante nel caso di patologie croniche (e degenerative) che conducono non alla morte, ma alla disabilità permanente del paziente. Per queste patologie, quali l'artrite reumatoide¹³, i costi non sanitari sono particolarmente rilevanti. Nei casi in cui venga definito implicitamente un valore-soglia per l'ammissione alla rimborsabilità non sempre viene utilizzato il punto di vista sociale. Ad esempio, NICE utilizza la prospettiva del sistema sanitario. L'uso di una prospettiva più ampia rispetto al sistema sanitario è stato richiamato dallo stesso OFT, ma nel suo rapporto conclusivo non ha supportato l'utilizzo della prospettiva sociale, sia per l'uso della valutazione economica a fini di *pricing*, sia per problemi di natura equitativa (verrebbe data una preferenza a pazienti in attività lavorativa).

I dati di efficacia

La valutazione del rapporto costo-efficacia può avvenire *ex ante*, ovvero prima del lancio del prodotto sul mercato (*efficacy*), sulla base di dati generati da *clinical trial* (RCT). Tali dati da una parte sono caratterizzati da una maggiore validità sotto il profilo scientifico, in quanto raccolti in condizioni controllate, dall'altra non necessariamente riflettono le condizioni reali di utilizzo del farmaco e/o l'impatto di medio-lungo periodo (*effectiveness*). Il peso della valutazione *ex post* è aumentato negli ultimi anni, in considerazione delle valutazioni critiche sui dati registrativi, sia in quanto consentono di avere solo dati di *efficacy* (ovvero di efficacia teorica), sia per la natura degli studi clinici (spesso di non inferiorità) che non permettono di avere informazioni immediatamente disponibili di efficacia comparata.

E' evidente che, in fase di lancio di un nuovo prodotto sul mercato, non si può che utilizzare il bagaglio informativo generato dagli studi registrativi. Le evidenze di efficacia (e rischio) reali possono essere utilizzate in fase di ri-negoziazione del prezzo, qualora tali evidenze mostrino una sostanziale differenza rispetto agli studi registrativi.

La valutazione *ex post* è stata poi agganciata (anche nel nostro contesto) ad accordi basati sul principio della condivisione del rischio o di pagamento del farmaco sulla base dell'effettivo risultato ottenuto in condizioni reali: la prima e la seconda tipologia di accordi prevedono rispettivamente una parziale / totale copertura del prezzo del farmaco da parte delle imprese in caso di pazienti non rispondenti alla terapia. Tali accordi soddisfano le esigenze sia del sistema sanitario (avere *ex post* un'allocazione efficiente delle risorse), che delle imprese (non vedersi

¹² Cfr. http://www.aiesweb.it/media/pdf/lg_aies.pdf

¹³ G. Kobelt e F. Kasteng, *Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe*, A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), 2009

eccessivamente decurtato il prezzo in sede di negoziazione). Si tratta ovviamente di una forma estrema di valutazione caso per caso del “valore” e quindi del “prezzo”, ovvero di discriminazione della domanda (socializzata nei sistemi assicurativi) sulla base della disponibilità a pagare, rilevata *ex post* in termini di efficacia reale del farmaco.

Quanto poi alla misurazione dell’efficacia, diverse autorità regolatorie (ad esempio, NICE e TLV svedese) suggeriscono l’utilizzo dei QALY come indicatore di sintesi dell’impatto di una nuova terapia sulla mortalità / aspettativa di vita e sulla sua qualità. I QALYs, oltre ad essere suggeriti dalle autorità regolatorie che esplicitamente utilizzano la valutazione costo-efficacia a supporto del processo decisionale, sono ampiamente utilizzati in letteratura. Esistono tuttavia alcuni dubbi metodologici sulla capacità dei QALYs di catturare in modo compiuto i benefici di un nuovo farmaco, soprattutto quando l’aspettativa di vita è molto breve (in questi casi è difficile definire un valore di scambio tra vita attesa e qualità della vita). Inoltre i QALYs non differenziano tra patologie, ma forniscono, per tutte le condizioni morbose, una misurazione della vita corretta per la sua qualità.

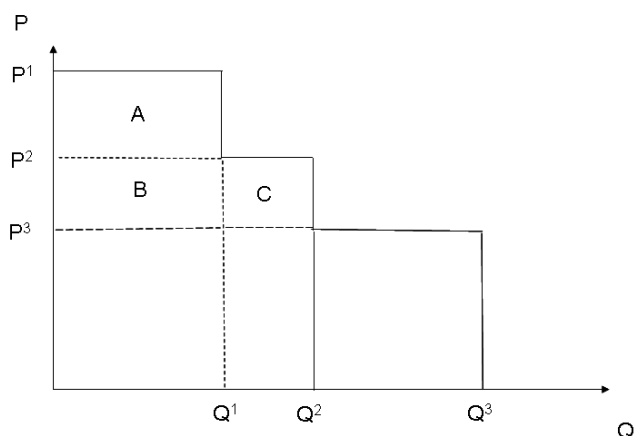
La valutazione per sottogruppi di pazienti

La valutazione costo-efficacia può sensibilmente variare su sottogruppi di pazienti, a seconda della risposta attesa di tali sottogruppi alla terapia (in termini di efficacia ed effetti collaterali). Qualora esistano differenze nella risposta dei pazienti, la teoria economica applicata al VBP richiama come i prezzi possano essere¹⁴:

- elevati e commisurati all’elevato valore generato dal farmaco su sotto-gruppi di pazienti particolarmente rispondenti e, quindi, all’elevato costo-opportunità legato ad usi alternativi delle risorse disponibili; in questo caso la politica di *pricing* deve essere collegata a linee-guida che prevedano l’accesso ai soli pazienti nei confronti dei quali il prodotto è più efficace (modello ad alto prezzo e bassi consumi);
- regolati al livello più basso di costo-efficacia, consentendo l’accesso a tutti i pazienti (modello a basso prezzo ed elevati consumi).

La fissazione dei prezzi al livello più basso di costo-efficacia genererebbe un *surplus* per il consumatore / terzo pagatore (cfr. Figura 1): il prezzo sarebbe infatti, per i sottogruppi di pazienti rispondenti, più basso del valore marginale attribuito al farmaco stesso, il che genererebbe un livello di salute superiore a quello “perso” dovuto alla riallocazione di risorse a favore del nuovo farmaco/tecnologia. Solo per i pazienti per i quali l’efficacia attesa risulta meno rilevante, il prezzo corrisponderebbe al valore marginale attribuito al farmaco stesso. Ovviamente la contrazione dei prezzi al livello del rapporto costo-efficacia più basso riduce il surplus del produttore, generando condizioni più prossime a quelle di concorrenza, rispetto a quelle monopolistiche. La contrazione del surplus per il produttore dipende in modo sostanziale da quanto il livello di costo-efficacia per i pazienti meno rispondenti sia ad un prezzo che consenta di ottenere extra-profitti rispetto a quelli derivanti dalla remunerazione dei fattori della produzione (in altri termini, di quanto ci si discosta da condizioni di concorrenza perfetta).

Figura 1: Possibili combinazioni di prezzi e quantità per sottogruppi di pazienti diversamente rispondenti al farmaco



Fonte: nostro adattamento da Claxton et al (2007).

Qualora il prezzo sia pari a P^3 (valore marginale del gruppo di pazienti meno rispondenti) vi sarebbe un surplus per il consumatore pari alle aree $A+B+C$. Qualora il prezzo sia pari a P^1 (valore marginale del gruppo di pazienti più rispondenti) il surplus per il consumatore si ridurrebbe a 0.

La completezza delle informazioni

La regolazione dei prezzi sulla base del valore richiede che le informazioni disponibili siano il più possibile complete, robuste e adattate al contesto di riferimento, nonché che le imprese siano incentivate a fornire tali informazioni. Per diversi farmaci (si pensi a prodotti indicati per patologie croniche) le valutazioni di esito prodotte da RCT, per quanto robuste sotto il profilo statistico, possono essere incomplete. Più in generale (cfr. anche *supra*), l'efficacia ed il rischio reale di un farmaco possono sensibilmente divergere da quello teorico evidenziato dai RCT. E' quindi necessario, per rendere la regolazione dei prezzi basata sul VBP coerente con obiettivi di efficienza statica/dinamica, prevedere una possibile ri-valutazione dei prezzi sulla base di nuove evidenze emerse dai dati di efficacia e rischio reali.

La scelta del comparatore

La scelta del comparatore può condizionare in modo significativo il valore del rapporto costo-efficacia di un nuovo farmaco. Nel caso in cui il comparatore sia una molecola genericata, e qualora il prezzo dell'originatore e/o dei *co-marketer* diverga in modo significativo dal prezzo del generico, la scelta dei primi o del secondo come prezzo di valorizzazione del farmaco comparatore genera, a parità di efficacia differenziale, un profilo di costi differenziali diverso. Non si tratta di applicare logiche di prezzo di riferimento, che presuppongono un'equivalenza tra i due prodotti oggetto di confronto, ma semplicemente del fatto che si arriva a valori di costo-efficacia molto diversi. La letteratura su questo aspetto non dà delle valutazioni concordanti. Secondo alcuni¹⁵, la scelta del generico come comparatore è condizione necessaria per fornire alle imprese un segnale che le spinga ad allocare gli investimenti in R&S verso bisogni non soddisfatti (in altri termini, spingerle a investire maggiormente in innovazione *breakthrough*, riducendo gli investimenti in innovazione incrementale, che più probabilmente si confronta con molecole genericate). Altri autori¹⁶ sostengono invece che ciò comprimerebbe troppo i margini per le imprese, ridurrebbe in modo significativo gli investimenti in R&S, ma, soprattutto, non premierebbe l'innovazione incrementale che, per quanto non *breakthrough*, può produrre comunque valore aggiunto per i pazienti.

6. Riflessioni conclusive

La regolazione del prezzo dei farmaci basata sui principi del VBP non ha un'applicazione particolarmente diffusa in Europa, anche se in diversi paesi (compresa l'Italia, ai sensi della Delibera CIPE 3/2001 e con riferimento ai farmaci orfani e innovativi) viene previsto formalmente l'uso della valutazione economica ai fini di rimborso e/o prezzi. Il tema del VBP è però entrato prepotentemente nel dibattito internazionale, data la proposta di sostituire l'attuale meccanismo

¹⁵ Cfr. ad es. S. Thornton, *Drug price reform in the UK: debunking the myths*, cit..

¹⁶ Cfr. ad es. A. Towse, *If it ain't broke, don't price fix it: the OFT and the PPRS*, cit..

(indiretto) di regolazione dei prezzi in UK con un sistema più esplicito di regolazione basata sul valore. Tale proposta non è stata attuata. Tuttavia Regno Unito, Polonia e Svezia sono gli unici paesi in cui è stato formalmente (anche se non in modo esplicito) introdotto un valore soglia per il rimborso di nuove tecnologie. E' vero quindi che in UK i prezzi sono ancora liberi, e tendenzialmente più elevati rispetto ad altri paesi. E' anche vero però che il Regno Unito è uno dei paesi in cui la valutazione economica dei farmaci (e più in generale delle tecnologie) rappresenta un fattore determinante l'accesso delle stesse al mercato.

La determinazione dei prezzi dei farmaci sulla base del loro valore (nella prospettiva economica) rappresenta, qualora la valutazione comprenda tutte le informazioni disponibili per una corretta stima di costi e benefici incrementali, un importante passo verso un'efficiente allocazione di risorse scarse. Esistono tuttavia importanti criticità che non possono essere trascurate nel momento in cui si voglia implementare tale sistema di determinazione dei prezzi. Una compiuta introduzione di un sistema di valutazione basato sul valore richiede poi che il terzo pagatore stabilisca un valore soglia, come limite massimo di accettabilità del livello di costo-efficacia. In alternativa, il valore soglia potrebbe non essere vincolante, ma avere una funzione segnaletica per i diversi operatori, soprattutto nell'ipotesi di importanti differenze tra sottogruppi di pazienti, inducendoli, in presenza di risorse scarse, a prediligere i prodotti più costo-efficaci ed i pazienti più rispondenti. Qualora il prezzo fosse particolarmente elevato (e differente per sottogruppi di pazienti), sarebbe necessario limitare l'utilizzo dei farmaci ai sottogruppi nei confronti dei quali ci si aspetta una maggiore risposta al farmaco. Se ciò non avvenisse il prezzo pagato per conto dei pazienti meno rispondenti sarebbe nettamente superiore al valore marginale attribuito al farmaco, con conseguenti perdite di surplus per il consumatore e la società nel suo complesso. Qualora le informazioni disponibili per la valutazione di costo-efficacia per sottogruppi di pazienti non rispondenti non fossero sufficienti, sarebbe opportuno introdurre degli accordi che differenzino ex post il prezzo pagato in relazione ai risultati effettivamente raggiunti, non solo in termini di efficacia (logica del *risk sharing* o del *payment by result*), ma anche in termini di impatto su altre voci di spesa (costi evitati dal farmaco).

Il VBP dovrebbe però essere applicato in assenza di budget specifici sulla spesa farmaceutica. Nel momento in cui si valuta l'impatto di un farmaco sui soli costi farmaceutici, si perde una parte importante di informazioni, rappresentata dall'impatto che il farmaco ha sul sistema sanitario nel suo complesso (punto di vista del SSN) o della società (prospettiva sociale). Ad oggi non sembra esserci l'intenzione di abolire o ridurre i vincoli generati dal tetto sulla spesa farmaceutica, tetto che si è rivelato uno strumento potente di contenimento della spesa. In tale contesto il VBP può comunque avere un ruolo nel determinare in modo più consapevole le priorità nell'allocazione di risorse (scarse) verso farmaci innovativi e caratterizzati da un rapporto costo-efficacia accettabile nella prospettiva, almeno, del sistema sanitario.