

Impatto del prezzo di riferimento (TRP, reference pricing) sui prodotti di innovazione cardiologici

D. Sheridan, J. Attridge

Con il sistema del reference pricing, i medicinali sono suddivisi per gruppi terapeutici (cluster) con un unico livello di prezzo rimborsabile. Tale misura economica presuppone che tutti i prodotti di un certo gruppo abbiano la medesima efficacia su una certa patologia. I prodotti “veramente innovativi” sono esenti da questo sistema. E’ un approccio al contenimento dei costi ormai largamente adottato e distingue due precise categorie: prodotti veramente innovativi e prodotti che si equivalgono da un punto di vista terapeutico.

Questo studio esamina il reference pricing rispetto all’evoluzione dei farmaci cardiovascolari degli ultimi 50 anni. Illustra le complesse interazioni tra i meccanismi cellulari e molecolari di una malattia e le tecniche di diagnosi, i concetti del trattamento e la sintesi, sperimentazione e commercializzazione dei prodotti. Vi si conferma l’imprevedibilità e l’andamento incrementale del processo di innovazione. I progressi della medicina, in termini di maggiori risultati in un più lungo periodo, dipendono dall’effetto cumulativo di anni e anni di piccoli passi avanti. Vi si dimostra che i processi paralleli di progresso scientifico e ciclo industriale di investimento-innovazione implicano risorse e capacità di altissimo livello. Abbiamo sviluppato una struttura per la valutazione dell’impatto del reference pricing sulla ricerca, sulle scelte d’investimento e sullo sviluppo delle classi terapeutiche.

In conclusione, una mera distinzione tra “prodotto effettivamente innovativo” e “prodotto equivalente da un punto di vista terapeutico” non tiene conto dei processi

incrementali dell'innovazione e della vasta gamma di prodotti che ne derivano, evidenziati dal nostro studio. La diffusione del TRP avrebbe probabilmente impedito lo sviluppo di molte innovazioni divenute “prodotti di prima scelta” per i medici impegnati a contrastare alcune indicazioni di malattie cardiovascolari.

Con questa analisi si è voluto valutare l'impatto del reference pricing sulla politica economica della ricerca e sviluppo (R&D) e quindi sulla futura produzione innovativa del settore farmaceutico.

Da un punto di vista empirico è molto difficile stabilire un rapporto tra un sistema di regolamentazione terapeutica quale il reference pricing e gli investimenti in R&D, e quindi nell'innovazione farmaceutica che ne deriva. Come dimostra la nostra analisi, l'evoluzione di nuove classi di farmaci avviene in maniera complessa a livello globale e impiegando decenni. Iniziative di controllo dei prezzi quali il sistema TRP, invece, emergono frammentarie nelle singole nazioni, generalmente come misure transitorie che potrebbero non diffondersi ad altri paesi e non radicarsi nel lungo periodo. Mancando l'esperienza comune che un'analisi empirica richiede, abbiamo voluto incoraggiare attraverso un approccio speculativo retrospettivo un più ampio dibattito sui gravi effetti che il reference pricing avrebbe nei decenni futuri se dovesse prendere piede.

Abbiamo effettuato una breve rassegna della letteratura che riguarda i sistemi di reference pricing e il loro impatto sulla domanda e sull'offerta di mercato. Abbiamo analizzato l'evoluzione storica dei farmaci cardiovascolari innovativi negli ultimi 50 anni, identificando modelli e processi comuni. Illustreremo le complesse interazioni tra i progressi della fisiologia, cioè dei meccanismi cellulari e molecolari di una malattia, i concetti del trattamento terapeutico, e la sintesi, sperimentazione e commercializzazione dei presidi terapeutici. Abbiamo organizzato una struttura con cui valutare il tipo di cambiamenti che il TRP potrebbe indurre nella politica degli investimenti in R&D e quindi nel potenziale innovativo del settore farmaceutico.

Infine ci soffermeremo su che cosa avrebbe potuto succedere all'intero ciclo di sviluppo farmaceutico delle maggiori classi di farmaci cardiovascolari innovativi negli ultimi 20 anni, se ci fossero state una forte competitività tra generici e una diffusione capillare del reference pricing.

1. Sistemi Nazionali di Reference Pricing

Le iniziative di contenimento dei costi da parte degli acquirenti di medicinali nei paesi dell'Organizzazione per lo Sviluppo e la Cooperazione Economica (OECD) sono volte a mantenere in equilibrio il massimo valore monetario nell'acquisto dei farmaci e gli incentivi per l'industria farmaceutica a investire in R&D.

Negli Stati Uniti degli anni '90 si sono create per la prima volta condizioni di mercato tali per cui i generici più economici mantenevano prezzi bassi, riducendo quindi la fetta di mercato delle aziende di origine. In Europa invece l'acquisto è gestito da enti statali o parastatali, per cui questo processo economico è diventato più burocratico che competitivo. La competizione tra generici ha eroso il valore dei prodotti branded e ha ridotto in maniera sostanziale i flussi delle entrate per l'intero ciclo vitale dei prodotti innovativi. La legislazione *quid pro quo* in USA ed Europa, che reintroduceva in maniera selettiva la validità del brevetto, ha mantenuto, ma non migliorato rispetto alla validità storica, la protezione del brevetto.

In Europa si guarda più al “contenimento dei costi oggi” che agli “incentivi all'innovazione di domani”, preferendo il meccanismo TRP. In teoria il concetto è semplice: si inseriscono in un unico gruppo tutti i farmaci per la stessa patologia e si stabilisce un prezzo equo per un paziente-tipo.

Il reference pricing può essere definito genericamente come politica di rimborsabilità che stabilisce il prezzo massimo al consumatore rispetto a quello di altri farmaci equivalenti o simili. Ma in pratica, ciò implica diverse forme di approccio tra i vari paesi, spesso legate alle normative in vigore. Le caratteristiche comuni sono elencate di seguito:

1. vengono definiti dei sottogruppi di prodotti che hanno effetti terapeutici “simili”;
2. viene stabilita una cifra massima di prezzo o rimborso per tutti i prodotti di quel sottogruppo;
3. questo prezzo di riferimento viene fissato in base ai prezzi stabiliti dai produttori in fase di adozione o revisione periodica dello schema;
4. seppure in diversa misura, le normative nazionali continuano a permettere ai produttori di stabilire i prezzi,
5. tuttavia, se il prezzo è superiore a quello di riferimento, sono i pazienti a dover pagare la differenza.

Ai fini della nostra analisi, riteniamo importanti le seguenti ulteriori distinzioni:

- il reference pricing è utilizzato quasi esclusivamente in un contesto nazionale, quindi non prevede alcun sistema di confronto con i prezzi di altri paesi col cosiddetto “international reference pricing”;
- possiamo distinguere due forme di reference pricing: i gruppi di reference pricing generico (GRP) comprendono solo versioni branded o generiche della stessa molecola, mentre i gruppi di reference pricing terapeutico (TRP) comprendono vari principi attivi che si equivalgono per effetto terapeutico su un certo stato patologico;
- l’impatto di entrambe le forme di reference pricing sarà sostanzialmente diverso a seconda del regime nazionale di controllo dei prezzi e di rimborso che sarà in vigore al momento della loro adozione.

2. Reference Pricing Generico

Il GRP è stato adottato per la prima volta dal Servizio Sanitario tedesco (GKV) nel 1989; si basava sulla necessità di contenere i costi, utilizzando calcoli degli organismi preposti al contenimento dei costi (budget-holders) per risparmiare sulla spesa programmata annualmente. Per l’anno 1995, il dipartimento di ricerca del GKV prevedeva un risparmio annuale superiore ad un miliardo. Successivamente anche in Olanda, Svezia, Danimarca, Nuova Zelanda, Australia, Canada, Italia e Spagna sono stati adottati sistemi simili. Altri risparmi quantificabili sono stati ottenuti dai servizi sanitari “ancorando” ulteriormente di tanto in tanto i prezzi di riferimento. In Germania i prezzi di riferimento vengono revisionati annualmente dal GKV, con ulteriori ribassi frequenti. Questo approccio ha prodotto due conseguenze negative. In primis, poiché le major tagliavano automaticamente i prezzi in base a quelli di riferimento, le nuove aziende generiche non sono state più in grado di giustificare la diversità dei loro prodotti e quindi di “farsi un nome” nei mercati nazionali; in pratica, la crescita del settore generico è stata soffocata in paesi nei quali tale settore non esisteva nemmeno. In secondo luogo, i competitori di questi mercati hanno capito subito che qualsiasi vantaggio ottenuto dall’imporre prezzi più bassi rispetto al riferimento avrebbe avuto vita breve, provocando probabilmente un ulteriore aggiustamento al ribasso dei prezzi di riferimento. Di conseguenza, tutti i prezzi si sono attestati intorno al livello di riferimento eliminando qualsiasi competizione di prezzo che si basasse sul mercato. Nonostante questi limiti, il sistema GRP ha raggiunto in breve tempo lo scopo dei budget-holders di ridurre,

in modo regolamentato, i prezzi dei medicinali con brevetto scaduto, scopo raggiunto più efficacemente dagli Stati Uniti con le sole forze di mercato.

3. Reference Pricing Terapeutico (TRP)

La prima riforma tedesca del 1989 “German Health Reform Act” aveva previsto un’estensione dal sistema GRP al TRP, con un tentativo del 1996, poi fallito. Con l’introduzione dello Statutory Health Insurance Modernization Act (GMG) nel 2003 è stato finalmente adottato il sistema TRP, in vigore a partire dal Gennaio 2005. Incurante delle proteste da parte degli industriali, il Ministro della Salute Pubblica Ulla Schmidt difese strenuamente la legge sostenendo che il sistema sanitario non poteva più prendere in carico falsi prodotti innovativi di scarso beneficio, aggiungendo che in futuro i medicinali protetti da brevetto che non fornissero alcun miglioramento terapeutico sarebbero stati inseriti nel regolamento di reference pricing.

Le sfide di carattere metodologico lanciate dall’introduzione del sistema TRP sono sostanziali.

3.1 Clustering

La decisione di inserire o meno in un gruppo un farmaco per il quale verrà rimborsato il prezzo comune di riferimento si basa sul giudizio di consulenti clinici nominati dall’autorità sanitaria. Per ogni prodotto può essere utilizzata solo una patologia per un ipotetico paziente-tipo, ma molti prodotti sono utilizzati per i diversi stati patologici. Il principio di clustering viene spesso applicato selettivamente alle classi che offrono maggiori opportunità di risparmio. In Germania, un comitato formato da elementi del GKV e medici del Collegio Federale (GBA) ha il compito di definire i gruppi di reference pricing. In seguito è stato fondato l’Institute for Quality and Efficiency (IQWiG), che ha il compito complementare di valutazione dei benefici clinici.

3.2 Defined Daily Dose

Per effettuare un confronto incrociato tra i prodotti di un cluster è necessario sapere quanta dose di ogni prodotto serve ad ottenere lo stesso effetto medico su un paziente-tipo. L’OMS ha istituito un gruppo di farmacologi con il compito di suggerire la dose *giornaliera* più adatta ad un ipotetico “paziente del mondo” senza vincoli etnici, psicologici, sociali od economici, né dovuti alla gravità o alle complicazioni della malattia. Questa dose è detta Defined Daily Dose (DDD). I governi che utilizzano sistemi di reference pricing confrontano in base a questi dati i costi a

carico delle proprie popolazioni specifiche, le cui caratteristiche possono discostarsi notevolmente dall'ipotetica DDD universale.

3.3 Definizione del Livello del Prezzo di Riferimento

Una volta che è stato definito un gruppo di prodotti che rientrano in un certo margine di prezzo, è necessaria una base sulla quale decidere dove collocare il prezzo rimborsabile all'interno di quel margine. Questo criterio si basa perlopiù sul calcolo di quanto il servizio sanitario intende risparmiare per l'anno in corso sui medicinali. A seconda della situazione nazionale, talvolta il prezzo di riferimento si attesta sul limite inferiore di questo range, altre volte su una percentuale fissa sopra il prezzo più basso, altre ancora si basa sul presupposto che un certo numero di prodotti deve avere un prezzo reale sopra o sotto il livello di riferimento. Non vi sono né altre teorie, né altri modelli economici seri su cui si basa la definizione.

3.4 Esenzione delle “True Innovations”

Per ovviare all'incapacità dei modelli di TRP di riconoscere il “valore aggiunto” dei singoli prodotti innovativi, è stato introdotto il concetto di “veramente innovativo”. E' un modo per esentare queste innovazioni dal clustering. Si richiede ad esperti di individuare i criteri che sono stati universalmente applicati su segmenti di prodotti e patologie per definire prodotti “veramente innovativi”. In Germania, essendo questo ancora un problema controverso, è stata creata una Commissione Farmaceutica della Professione Medica (Arzneimittelkommission der Deutschen Arteschaft) per stabilire quali prodotti brevettati dal 1996 in poi potrebbero essere inseriti in cluster. Sembrerebbe che in futuro sarà l'IQWiG ad assumersi la responsabilità di offrire consulenza su questa critica distinzione. Finora non è stato facile elaborare i criteri di esenzione dal clustering, a parte un generico riferimento al valore terapeutico aggiunto e alla maggiore efficienza della medicina di base.

Con il tempo, la necessità di inserire anche i prodotti innovativi nel sistema di TRP ha portato a un modello bipolare grezzo. I nuovi prodotti immessi in commercio devono essere assegnati alla classe “me-too” (sostanzialmente simile ai prodotti di una certa classe) o alla classe “truly innovative”.

Ci siamo soffermati sulla introduzione relativamente recente del TRP in Germania in quanto rappresenta il primo mercato che ha applicato questo sistema. Già in precedenza altri mercati più

piccoli avevano sperimentato il TRP, in particolare la Nuova Zelanda, l'Olanda e l'Italia, ma la Germania può influenzare gli investimenti globali in R&D o guidare la leadership dei paesi che tendono ad utilizzarlo.

3.5 Modelli di Non-Compartecipazione alla Spesa

In Nuova Zelanda e Italia i sistemi applicati non permettono alle aziende di mantenere i prezzi al di sopra del livello di riferimento, né ai pazienti di coprire la differenza di prezzo. Le aziende sono costrette ad abbassare i prezzi sul livello di riferimento, pena l'esclusione dalla lista di rimborsabilità che in effetti significa esclusione dal mercato nazionale. Di conseguenza tutti i prezzi scendono immediatamente al livello di riferimento e si ha una riduzione generale dei prezzi.

3.6 Modelli di Compartecipazione alla Spesa

In paesi come la Germania il TRP non implica immediate riduzioni di prezzo sul livello di riferimento; dove le aziende mantengono i prezzi al di sopra di questo riferimento subentrano, in linea di principio, meccanismi di compartecipazione da parte dei pazienti. Ma in pratica, tranne che in casi veramente eccezionali, i pazienti vengono orientati verso prodotti meno cari che non richiedono la loro compartecipazione di spesa. Se ne deduce che il crollo quasi immediato dei prezzi sul livello di riferimento dopo l'introduzione del TRP significa perdere i vantaggi dovuti alla differenza tra i prodotti. Oppure potrebbe implicare un vizio di fondo del processo decisionale, per cui il medico che volesse intraprendere la terapia con un prodotto branded, non avrebbe interesse a perdere tempo prezioso per giustificare la necessità di una partecipazione al costo da parte del paziente.

3.7 Risparmio sui Costi nel Breve Periodo

Il TRP sta acquistando grande popolarità negli enti che si occupano di spesa sanitaria pubblica in quanto fornisce un taglio di spesa immediato per quelle classi di prodotti che crescono più velocemente e sono più costose. Gli enti possono calcolare con più precisione l'effetto di un prezzo sulla spesa annuale. Grubert ha recentemente pubblicato un'analisi dettagliata del risparmio pubblico attribuibile al reference pricing. Secondo i calcoli del fondo previdenziale tedesco, nel 2004 si prevedeva un risparmio totale di 2.5 miliardi. La previdenza ha inoltre

calcolato che il nuovo sistema di TRP introdotto nel 2005 avrebbe portato un ulteriore risparmio di 340 milioni per lo stesso anno, dovuto a una riduzione media dei prezzi del 16% nelle quattro maggiori classi farmacologiche – inibitori della pompa protonica, spartani, triplani e inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine). Il programma totale di TRP previsto per il biennio 2005-2007 porterà un ulteriore risparmio generale di 1 miliardo.

3.8 Effetti a Lungo Termine sulla Competizione e sull’Innovazione

In condizioni di normale competizione commerciale, i prodotti che fanno parte di gruppi correlati per indicazione costano di più o di meno a seconda del valore che offrono ai compratori (principalmente medici e pazienti). Negli ultimi anni, la sempre più precisa informazione sulle caratteristiche e sul prezzo di un prodotto ha fatto sì che i medici potessero scegliere con maggior cognizione. Poiché con il TRP i prodotti di una classe hanno prezzi uniformi, le aziende non sono affatto incentivate alla competizione, né i medici e pazienti sono incentivati a discriminare come acquirenti. Negli ultimi dieci anni si è avuto un enorme risparmio dei costi della sanità dovuto all’uso sempre più diffuso dei generici che costano meno. D’altra parte, il processo di pricing è stato più flessibile per le classi di farmaci innovativi, e questo ha prodotto due principali effetti positivi: un più rapido accesso da parte dei pazienti ai nuovi trattamenti e un maggior ritorno per gli innovatori. In Europa, tuttavia, il TRP sta mettendo a rischio questo andamento perché i prezzi dei prodotti innovativi scendono al livello dei generici. Essendo arbitrari i meccanismi di reference pricing, i ricavi dell’intero ciclo vitale dei farmaci innovativi saranno in futuro più bassi e quindi l’incentivo all’innovazione si ridurrà in maniera proporzionale alla maggiore introduzione di sistemi nazionali. In particolare sarà a rischio la capacità di produrre profitti dei farmaci innovativi incrementali o di “follow-up”, in quanto questi prodotti non saranno considerati eccezioni nel processo di raggruppamento.

4. L’Innovazione nelle Terapie Cardiovascolari

Per facilitare la discussione sull’impatto del TRP nella produzione futura di medicinali innovativi, può essere d’aiuto considerare come il processo di innovazione sia più generale nello sviluppo dei farmaci cardiovascolari. Molti farmaci che oggi sono utilizzati in modo regolare erano stati adottati prima ancora che nascesse la moderna farmacologia. La digossina, un glicoside della *Digitalis purpurea* viene da molti anni utilizzata come estratto vegetale. L’aspirina

(acido acetilsalicilico) è stato estratto per la prima volta dal salice nel 1825 ed introdotto in forma sintetica nel 1874. All'inizio del 19° secolo Brunton dimostrò le proprietà antianginose del nitrato di amile, molto tempo prima che venisse compresa questa condizione. La moderna medicina cardiovascolare nasce dalla nostra comprensione della farmacologia dei recettori.

La figura 1 mostra le maggiori classi farmaceutiche che si sono costituite negli ultimi 50 anni grazie allo studio originale di Landau e colleghi. Nel seguente capitolo tratteremo l'evoluzione incrementale di alcune di queste classi e valuteremo quale impatto avrebbe potuto avere su di esse l'applicazione di un eventuale reference pricing.

5. Possibile Impatto del Reference Pricing sull'Innovazione Cardiovascolare

5.1 Modelli di ciclo vitale

Un contributo sostanziale alla creazione di modelli di ciclo vitale per i prodotti farmaceutici e alla quantificazione di spese e ricavi per farmaci innovativi proviene da Grabowski e Vernon, Lehman Brothers, Danzon e Kim e da Di Masi et al.

La figura 2 mostra lo schema classico di un periodo di 10 anni di calo degli investimenti in R&D, seguito da un periodo di commercializzazione per raggiungere una diffusione generalizzata. Le entrate provenienti da vari paesi si combinano per generare profitti. Grabowski ha dimostrato che i profitti per le aziende di innovazione sono obliqui per cui una minima parte dei prodotti crea profitti eccezionali, mentre molti altri portano profitti bassissimi.

A prima vista le fasi di ricerca e commercializzazione sembrano sequenziali, mentre in realtà spesso si sovrappongono. Le attività di ricerca e di spesa non solo continuano nei primi anni di commercializzazione, ma di solito si estendono per gran parte del ciclo vitale rimanente. Quindi molti significativi passi avanti nelle conoscenze sull'uso per nuove indicazioni, sulle forme farmaceutiche e sulle formulazioni migliori di una certa molecola, avvengono in una fase tardiva del ciclo vitale.

Molti cambiamenti regolatori di tipo tecnico e commerciale intervenuti negli ultimi 10 anni hanno sostanzialmente alterato l'equilibrio tra spesa in R&D e ricavi per il produttore:

- Le prove standardizzate richieste nei diversi aspetti dei dati di registrazione sono aumentate, cosa che ha avuto un ruolo di primo piano nella lievitazione dei costi della fase di R&D;

- I generici sono subentrati rapidamente allo scadere del brevetto in tutti i mercati del mondo e i ricavi totali dopo la scadenza sono calati drasticamente;
- In quasi tutti i paesi OECD, ma soprattutto in Europa, la pressione al ribasso dei prezzi esercitata dalla domanda all'inizio e a metà del periodo di commercializzazione ha causato una depressione delle vendite in generale;
- L'industria ha investito ancora di più in capacità tecniche e commerciali per ottenere una più rapida diffusione.

La figura 3 mostra come questi effetti abbiano alterato la curva di profitto per l'intero arco vitale di un prodotto-tipo negli ultimi 15 anni. L'area al di sotto della curva A rappresenta la sostanziale perdita nei profitti di un ciclo vitale dovuta all'effetto di generici a basso costo entrati rapidamente nel mercato dopo il 1990. A livello nazionale, il passaggio dalla curva I alla curva II è avvenuto in maniera sequenziale per i mercati dell'OECD durante tutto questo periodo, essendo ampiamente completato in Nord America e Nord Europa, ma ancora in corso in mercati come quello giapponese e dell'Europa del Sud. Un certo aumento dei profitti si è avuto in seguito ad una più rapida entrata nel mercato e ad una diffusione maggiore, soprattutto negli Stati Uniti, che è rappresentato dall'area B.

6. Evoluzione delle Classi e Impatto del TRP

Nel gestire i propri fondi di investimento nelle varie fasi di R&D, le aziende di innovazione valutano le potenzialità dei farmaci candidati. Avendo tempi molto lunghi, il processo è difficoltoso. Richiede il confronto tra i rapporti rischio-beneficio della propria molecola con farmaci competitori presenti e futuri che, insieme alle date di lancio e scadenza del brevetto, determinano i futuri profitti. Questo processo richiede anche decisioni continue su quali progetti devono andare avanti e quali essere abbandonati. Interventi regolatori quali il TRP, che prevedibilmente riducono i profitti nell'intero ciclo vitale di alcuni progetti, possono causarne la cessazione prematura sulla base del fatto che i profitti preventivati potrebbero non essere più sufficienti a coprire i costi della R&D e quindi non fornire un ragionevole contributo al giro di affari.

Nelle seguenti sezioni esamineremo alcune classi per illustrare come il TRP avrebbe potuto influire negativamente sugli sviluppi di prodotti cardiovascolari.

6.1 Beta-bloccanti (Antagonisti del recettore beta-adrenergico)

La scoperta dei recettori adrenergici nel muscolo cardiaco e del loro ruolo nella regolazione autonoma della funzione cardiovascolare, ha portato Sir James Black a scoprire gli antagonisti recettoriali chiamati β -bloccanti (antagonisti dei recettori β -adrenergici). I β -bloccanti occupano un ruolo ben preciso nella terapia moderna dell'angina pectoris, dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca. Le prime esperienze con il propranololo, capostipite di una famiglia di successo, rivelarono effetti collaterali molto negativi quali un peggioramento dell'asma dovuto a costrizione delle vie aeree, il raffreddamento di mani e piedi per il transitorio restringimento dei vasi e disturbi del metabolismo del glucosio che causavano difficoltà ai pazienti diabetici. Ulteriori studi identificarono due distinti tipi di recettori beta: β_1 e β_2 . I recettori β_1 si trovano nel cuore, mentre i recettori β_2 nel polmone, nel fegato e nei vasi sanguigni. Il propranololo agisce sia sui primi che sui secondi, ed i suoi effetti indesiderati furono attribuiti all'antagonismo dei recettori β_2 . Con l'innovazione tecnologica si è giunti a sviluppare farmaci capaci di agire selettivamente su ognuno dei sottotipi recettoriali e l'introduzione di antagonisti β_1 -selettivi ha ridotto in maniera significativa il rischio di effetti indesiderati. Inoltre lo sviluppo di agonisti β_2 -specifici si è dimostrato un successo come trattamento contro l'asma. Negli studi a lungo termine, poi, si è avuto qualche indizio di un'ulteriore capacità cardioprotettiva dei β -bloccanti che entrano nel SNC. Quindi i β -bloccanti posseggono molte proprietà, che variano a seconda della loro specificità recettoriale e delle caratteristiche molecolari; i progressi nella comprensione delle caratteristiche recettoriali, insieme all'innovazione del disegno molecolare che ha fatto seguito all'entrata in commercio di questa classe di farmaci, hanno permesso di migliorare in maniera sostanziale la nostra capacità di utilizzarli per ricavarne il massimo beneficio.

La [figura 4](#) mostra l'evoluzione dei più importanti farmaci della classe dei β -bloccanti che va dai primi anni '60 fino agli anni '90. Per ognuno sono riportate le date di entrata in commercio e scadenza brevetto.

Il primo beta-bloccante, il pronetanololo, approvato per un uso limitato, aveva seri effetti collaterali. Benché fosse il primo disponibile in commercio, aveva un basso rapporto rischio-beneficio e fu quindi rapidamente superato. In via di principio, l'applicazione del modello di innovazione bipolare lo avrebbe elevato al ruolo di "effettivamente innovativo" e avrebbe qualificato tutti i farmaci successivamente entrati nella classe come "me-too".

Il primo beta-bloccante che ha dimostrato una generale utilità è stato il propranololo, inizialmente commercializzato per il trattamento dell'angina. Tra la fine degli anni '60 e l'inizio degli anni '70, diverse istituzioni sono entrate in competizione per migliorare i beta-bloccanti attraverso programmi di R&D. Ciò ha portato ad ulteriori passi avanti nell'innovazione che hanno aumentato in modo esponenziale il loro potenziale terapeutico.

Il propranololo a sua volta non mancava di effetti avversi significativi, in quanto influiva sui recettori-beta non solo nel muscolo cardiaco ma anche nei polmoni, cosa che per i pazienti asmatici poteva provocare effetti avversi fatali. Quasi un decennio dopo sono entrati in commercio i nuovi beta-bloccanti metoprololo e atenololo. Essendo cardioselettivi, cioè avendo come obiettivo solamente il cuore, hanno permesso di ovviare a quel problema. Inoltre estesi studi clinici del periodo hanno dimostrato l'importanza fondamentale di trattare l'innalzamento della pressione e l'efficacia dei beta-bloccanti in questo ruolo.

Solo dopo questi ulteriori studi e dopo le innovazioni incrementali che ne derivarono, insieme con i progressi raggiunti nelle conoscenze e nella tecnologia in altre branche della cardiologia, ci si rese conto del reale potere terapeutico dell'invenzione principale, cioè dell'antagonismo dei recettori beta-adrenergici. In particolare, furono i progressi nella diagnostica e la comprensione dell'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) negli anni '80 e '90 a stimolare lo sviluppo di un'altra generazione di beta-bloccanti, il carvedilolo e il metoprololo, dimostratisi efficaci nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Le innovazioni incrementali sviluppate negli ultimi 30 anni nella classe dei beta-bloccanti hanno notevolmente contribuito alla terapia di altre patologie. Il timololo ha dimostrato un alto valore terapeutico nel glaucoma. Il sotalolo ha un valore particolare nei pazienti con aritmie. L'esmololo, un beta-bloccante ad azione rapida, è specifico per la chirurgia cardiaca nel trattamento delle aritmie e dell'ipertensione.

Con l'applicazione ai beta-bloccanti di innovazioni tecnologiche indipendenti per quanto riguarda le formulazioni a rilascio modificato, si è potuta aumentare notevolmente la compliance del paziente sottoposto a lunghe terapie antipertensive.

Il valore terapeutico completo dell'antagonismo recettoriale si è capito solo dopo 30-40 anni di vari e complessi progressi incrementali, spinti in larga parte dagli investimenti in ricerca dell'industria farmaceutica che ha creduto in un ritorno adeguato del valore aggiunto delle più recenti molecole della classe. Anche se molte di queste molecole sono state commercializzate

dopo la scadenza del brevetto delle precedenti, ci si è affidati al fatto che il valore di questi progressi incrementali sarebbe stato riconosciuto nel loro prezzo.

Se, per ipotesi, negli anni '60 fosse stato adottato il reference pricing a livello universale, che impatto avrebbe avuto sullo sviluppo dei beta-bloccanti? Abbiamo prospettato due scenari diversi.

6.1.1 L'ipotesi peggiore

Dalla recente esperienza della Germania con il TRP, si può ipotizzare l'adozione del seguente approccio. Nel 1985, poco dopo la scadenza del brevetto del propranololo, il TRP avrebbe previsto che tutti i beta-bloccanti fossero interscambiabili (inseriti in un unico cluster), con un prezzo di riferimento in linea con quello della versione generica più economica del propranololo. Quindi i prezzi di tutti gli altri beta-bloccanti sarebbero stati ribassati su tale livello.

Se i manager delle aziende impegnate nella ricerca cardiovascolare fossero stati a conoscenza di questo già dagli anni '70, quali ne sarebbero state le conseguenze per gli investimenti nella ricerca sui beta-bloccanti? Indipendentemente da diversi altri fattori, sembra molto probabile che le stime dei ricavi dal ciclo vitale, in base all'effetto dei tagli dei prezzi dovuti al TRP, sarebbero state così basse da far abbandonare o, quantomeno, rivedere la priorità di progetti incrementali altrimenti validi. Nella peggiore delle ipotesi, non vi sarebbe stato lo sviluppo dei beta-bloccanti cardioselettivi nell'ipertensione e successivamente nelle aritmie e nell'insufficienza cardiaca congestizia.

6.1.2 L'ipotesi migliore

Un'interpretazione più generosa del reference pricing potrebbe essere la seguente. Nell'ipotesi che l'inserimento in un unico cluster, dopo la scadenza del brevetto del propranololo, avesse tenuto conto del carattere effettivamente innovativo dei prodotti cardioselettivi metoprololo e atenololo, questi sarebbero stati esclusi dal cluster. In questo caso, ne avrebbero fatto le spese, letteralmente, i pazienti, in quanto i due prodotti dominavano il vasto e crescente mercato dell'ipertensione. Ma anche i successivi beta-bloccanti utili nell'insufficienza cardiaca congestizia avrebbero avuto diritto all'esenzione dal cluster quando il prezzo dei cardioselettivi si fosse abbassato al livello dei generici

dopo la scadenza del brevetto nel 1989. Come già detto, viste le attuali difficoltà della Germania nel definire ciò che è veramente innovativo, questo sembra francamente ottimistico. Anche in questo caso, considerando che i decision-makers di R&D devono avere ben chiare queste ipotesi e il loro impatto sui ricavi futuri, senza il beneficio del senno di poi, è probabile che molti non se la sarebbero sentita di scommettere sul carattere veramente innovativo della propria molecola e avrebbero abbandonato il progetto.

6.2 Calcio-antagonisti

L'importanza degli ioni calcio per la contrazione muscolare fu riconosciuta per la prima volta da Ringer nel 1882, ma solo negli anni '60 i ricercatori hanno compreso che regolarne il livello nel cuore e nel sistema cardiovascolare in generale significava poter influire di più sulla dilatazione delle arterie e quindi sul flusso sanguigno. E' noto fin dalla fine del 19° secolo che gli ioni calcio hanno un ruolo fondamentale nella contrazione del muscolo cardiaco; più tardi è stato dimostrato un loro ruolo altrettanto importante nella contrazione della muscolatura liscia. Byon e Fleckstein nel 1964 dimostrarono delle proprietà del Verapamil sul muscolo cardiaco simili alla sottrazione di ioni calcio, provando che questa azione era dovuta allo sdoppiamento (decoupling) dei processi elettromeccanici ed in particolare era legata all'antagonismo di un'azione calcio-specifica.

Questi studi hanno guidato la creazione di una nuova classe di farmaci, i calcio-antagonisti, della quale il Verapamil è il prototipo e rimane in uso per il trattamento delle aritmie sopraventricolari, dell'angina pectoris e dell'ipertensione. Tuttavia, subito dopo la scoperta del Verapamil si scoprì che le sue attività riguardavano tanto il muscolo cardiaco quanto la muscolatura liscia e che un beneficio si sarebbe ottenuto dalla disponibilità di calcio-antagonisti dotati di maggiore specificità tissutale. I calcio-antagonisti che agiscono sul muscolo cardiaco producono un effetto inotropo negativo e un rallentamento della conduzione attraverso il nodo atrioventricolare, mentre quelli che agiscono sulla muscolatura liscia causano vasodilatazione. Ciò ha portato allo sviluppo di farmaci calcio-antagonisti con maggiore specificità per il muscolo cardiaco e parte della muscolatura liscia.

Oggi i calcio-antagonisti che agiscono sulla muscolatura liscia sono quelli più utilizzati per l'ipertensione, mentre per anomalie del ritmo sono necessari farmaci che agiscono sul muscolo cardiaco, quali il Verapamil. I calcio-antagonisti sono quindi una classe di farmaci sviluppata

dapprima in base alle nuove scoperte sul ruolo del calcio come attivatore della contrazione muscolare. Ma successivamente la classe farmaceutica si è evoluta in seguito alla produzione di farmaci che agiscono selettivamente sul muscolo cardiaco o sulla muscolatura liscia e, quindi, proprio sulla malattia da curare, e con meno effetti avversi.

Nel 1963, sulla base di studi solo empirici di alcuni agenti chimici, i Laboratori Knoll lanciarono il Verapamil, utile per la dilatazione delle arterie coronarie e periferiche. Solo in un secondo momento se ne comprese il meccanismo d'azione dovuto al blocco del flusso degli ioni calcio nelle cellule delle arterie cardiovascolari. Fu il primo farmaco entrato a far parte di una classe per il trattamento dell'angina e dell'ipertensione: i calcio-antagonisti.

Ci vollero poi ancora dieci anni di dure ricerche accademiche e industriali per poter sviluppare il concetto di blocco dei canali del calcio, che produsse altri due agenti efficaci: la nifedipina e il diltiazem. La prima, frutto della ricerca tedesca, era analoga al verapamil ma molto più efficace; il secondo era strutturalmente molto diverso e proveniva dal Giappone. Per un resoconto preciso dello sviluppo parallelo e competitivo dei calcio-antagonisti, vedere Landau et al. in bibliografia. Il diffondersi di questa classe innovativa nella clinica pratica avvenne negli anni '70, contemporaneamente all'approfondimento di studi per sviluppare composti con sempre maggiori specificità tissutale e durata di efficacia con l'obiettivo della terapia dell'ipertensione, dell'angina e delle aritmie. Di nuovo si crea uno scenario simile a quello dei beta-bloccanti, con diversi prodotti che emergono nel giro di vari anni e sono utili per pazienti diversi, come ci mostra la figura 5.

Se proviamo ad applicare il concetto di TRP, si presenta lo stesso quesito: come definire il prodotto eccezionalmente innovativo? E' il verapamil con la sua azione indiscriminata? E' la nifedipina con una certa specificità e con il primato di essere stato usato come calcio-antagonista per primo? Oppure è il diltiazem, nato appena prima di quello, ma con minore specificità e una struttura chimica completamente diversa?

Come avrebbe influito nel tempo l'applicazione del TRP a questa classe? Se consideriamo il verapamil la vera innovazione della classe, gli acquirenti avrebbero potuto essere tentati, alla scadenza del brevetto nel 1983, dal raggrupparlo con la nifedipina e il diltiazem e utilizzare i bassi prezzi del verapamil generico come scusa per ridurre drasticamente quelli del cluster completo, risparmiando così sulla crescente domanda di questi prodotti più recenti. Ciò avrebbe

certamente decurtato le spese di ricerca e di sviluppo di altre molecole di questa classe ad alta specificità tissutale e ad azione prolungata.

Con un approccio meno rigoroso, si sarebbe potuto introdurre il clustering e il reference pricing nel 1988, all'indomani dell'immissione in commercio della nifedipina e del diltiazem generici. Ma anche in questo caso, poiché i decision makers di R&D devono conoscere i periodi brevettuali e le probabili conseguenze del TRP, forse molte importanti ricerche sarebbero state abbandonate.

6.3 Inibizione del sistema renina-angiotensina

Il sistema renina-angiotensina (RAS) è un potente regolatore della circolazione. L'angiotensina II, che si forma a partire dall'angiotensina I per azione dell'ACE, è un potente vasocostrittore che aumenta la stimolazione adrenergica e induce il rilascio di aldosterone. L'inibizione dell'ACE è stata riconosciuta come target terapeutico potenzialmente importante e sono stati sviluppati numerosi ACE-inibitori (figura 6). E' stato dimostrato che gli ACE-inibitori sono efficaci agenti antiipertensivi con effetti positivi soprattutto nei diabetici. E' stato anche dimostrato che questi farmaci riducono la mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca cronica: una scoperta fondamentale, visto che la prognosi per i malati di insufficienza cardiaca è simile a quella di alcune forme di tumore e che questa patologia era resistente al trattamento. Le complicazioni vascolari del diabete mellito di tipo 2 e della sindrome dismetabolica rappresentano una sfida per la medicina cardiovascolare. Studi clinici che dimostrano che l'inibizione dell'enzima di conversione conferisce una protezione a livello cardiovascolare nei diabetici sono importanti non solo perché vi si fonda la creazione di nuovi medicinali, ma anche perché indicano una via per meglio comprendere questa complessa sindrome.

Al momento, la classificazione degli ACE inibitori si basa su caratteristiche farmacocinetiche. La Classe 1 comprende composti captopril-simili, già attivi ma metabolizzati nel fegato in prodotti alcuni dei quali dotati anch'essi di attività farmacologica, ma tutti escreti per via renale. Della Classe 2, la più numerosa, fanno parte pro-farmaci che nel fegato vengono convertiti in forme attive. Della Classe 3 fanno parte molecole attive solubili in acqua che vengono eliminate immutate per via urinaria. Due effetti indesiderati potenzialmente critici degli ACE-inibitori sono una tosse persistente e angioedema. Il preciso meccanismo responsabile di tali effetti avversi rimane da chiarire.

Per quanto riguarda il potenziale innovativo degli ACE-inibitori in quanto classe, possiamo dire che non è stato ancora sfruttato completamente. Essi hanno avuto un impatto notevole sulla cura dell'ipertensione, soprattutto nei diabetici, riducendo la mortalità nell'insufficienza cardiaca cronica e preservando la funzione del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico.

Finora, tuttavia, rimane da chiarire il complesso ruolo del sistema RAS e dei sistemi bradichinina nelle patologie vascolari, che continua ad essere oggetto di intense ricerche da cui possono risultare nuove opportunità di sviluppo per ACE-inibitori di nuova concezione o per altre nuove classi farmaceutiche.

Gli studi sul RAS sono proseguiti negli anni '80 e '90 ampliando le nostre conoscenze sui tanti tipi di recettori in varie parti del corpo e motivando lo sviluppo di altre classi molecolari che in maniera selettiva potrebbero interagire con essi. Da questo lavoro è emersa una nuova sottoclasse di prodotti che agiscono in una fase tardiva del ciclo biochimico e che afferiscono ad un gruppo avente struttura molecolare diversa: i sartani. Negli esempi già discussi, abbiamo usato una classe di farmaci per avere un'idea dell'impatto del reference pricing. Ma il TRP si basa su un cluster di trattamenti per una certa malattia, che può includere diverse classi di farmaci. Gli ACE-inibitori e i sartani sono gruppi chimicamente distinti che hanno obiettivi terapeutici diversi. E quindi il motivo per utilizzarli è stato illustrare un più ampio impatto del TRP sullo sviluppo dei farmaci.

Se applichiamo i principi del TRP, in quanto strategia di contenimento di spesa, a quei farmaci che si basano sul RAS, sarebbe stato logico farlo nel 1996 alla scadenza del brevetto del captopril. Ciò avrebbe ridotto il prezzo di tutti gli ACE-inibitori successivi al livello del captopril generico da quel momento in poi. Si sarebbe ridotto il numero di ACE-inibitori immessi sul mercato successivamente. Per il sistema RAS forse sarebbe stato più rilevante l'impatto sulla R&D clinica dei relativi sartani e il riconoscimento dei loro benefici combinati in pazienti affetti da ipertensione e insufficienza cardiaca e diabete.

Se osserviamo le sezioni precedenti su beta-bloccanti e calcio-antagonisti, notiamo una forte disparità di evoluzione tra i gruppi e i relativi sottogruppi di molecole che si sono rivelate di una certa utilità nelle malattie cardiovascolari in base allo stesso principio di intervento. Questo dimostra, ancora una volta, che la prospettiva di ricavi più bassi, insieme all'incertezza di un uso diffuso del sistema di reference pricing, avrebbero quasi certamente impedito la crescita delle attività di ricerca riguardanti il RAS.

6.4 Farmaci Ipolipidemizzanti: le Statine

E' chiaro da anni che la diminuzione dell'elasticità delle arterie dovuto a depositi di lipidi contenenti colesterolo contribuisce significativamente alla patologia coronarica e che il livello di colesterolo nel plasma è fattore di rischio elevato. Su questa malattia relativamente semplice si sono basati la ricerca e lo sviluppo degli ultimi 40 anni nel campo degli interventi farmacologici che possano ridurre le concentrazioni dei lipidi nel sangue e quindi l'estensione di questi depositi dannosi. Ma in tutti questi anni non si è mai potuto accertare se con l'abbassamento dei livelli di colesterolo si possano prevenire anche le complicazioni della coronaropatia.

Si sono messi a disposizione farmaci in grado di abbassare i livelli dei lipidi nel plasma e in grado di ridurre le complicazioni della coronaropatia, ma non la mortalità nel complesso. La presentazione degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, o statine (vedere [figura 7](#)), che bloccano la sintesi del colesterolo nel fegato inibendo l'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril CoA reduttasi, ha rappresentato un grande passo avanti in campo terapeutico. Uno studio di importanza fondamentale chiamato 4-S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) dimostra chiaramente che la mortalità complessiva si è ridotta in pazienti con angina o infarto pregressi trattati per 5 anni con una statina. Da qui si è giunti a una diffusione delle statine per la prevenzione delle complicazioni di pazienti affetti da coronaropatia. Rimangono sul tappeto questioni essenziali quali il possibile uso delle statine in altri gruppi di pazienti, per esempio affetti da malattia cerebrovascolare, malattie vascolari periferiche e diabete, divenuti recentemente oggetto di trial clinici importanti. Lo studio Heart Protection Study, che ha riguardato 25000 pazienti con malattia vascolare periferica, ha dimostrato la sopravvivenza in pazienti con malattia vascolare periferica e malattia cerebrovascolare, oltre a una diminuita incidenza di ictus e mortalità complessiva. In un'ampia divisione dello studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) è stato successivamente dimostrato che i pazienti in corso di trattamento per ipertensione traggono beneficio dalla somministrazione contemporanea di una statina. Di più, il recente studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) ha dimostrato che i pazienti con diabete di tipo 2 hanno goduto di maggiore sopravvivenza quando trattati con le statine. Questi trial clinici semplificano il concetto che la bontà di un farmaco dipende da quante conoscenze abbiamo per poterlo usare al meglio per il beneficio del paziente. E' essenziale riconoscere l'importanza innovativa di questi studi che ampliano le nostre conoscenze nell'uso più efficace dei farmaci.

I progressi terapeutici si compiono in diversi modi. Possono nascere dalla innovazione e dal perfezionamento del disegno di un farmaco per ottenere un miglior rapporto struttura-funzione. Oppure possono derivare da una migliore comprensione dell'uso dei farmaci e, attraverso la raffinazione di tecniche diagnostiche, portare a una migliore definizione dei gruppi di pazienti che ne beneficeranno. Vi è la tendenza a considerare questo secondo modo come secondario, e a fornire informazioni che sono applicabili all'intera classe. Ma non è così, perché il beneficio può essere dovuto a una particolare farmacocinetica o ad altre caratteristiche di una certa formulazione. E' quindi importante che la ricerca su nuovi usi di farmaci vecchi oppure su formulazioni innovative di sistemi di somministrazione sia sempre incoraggiata e ne sia sempre riconosciuto il valore.

Nel caso della terapia ipolipidemizzante, l'introduzione in Germania del reference pricing è la dimostrazione pratica dell'impatto del TRP su una classe innovativa. Dopo la scadenza del brevetto della simvastatina nel 2003, sono uscite versioni generiche molto più economiche. Nel 2004 le autorità sanitarie tedesche hanno introdotto il TRP e raggruppato tutte le statine stabilendone un prezzo di riferimento basso in base ai prezzi dei generici. Poiché, come avvenuto in passato con il reference pricing, in Germania il meccanismo della compartecipazione al pagamento non funziona, il prezzo di tutte le statine, comprese quelle ancora coperte da brevetto, è sceso al livello di riferimento. E inoltre la rosuvastatina, che è stata approvata dall'EMA e viene commercializzata in altri paesi fin dal 2003, non è ancora disponibile in Germania.

7. Implicazioni dell'Analisi delle Classi Cardiovascolari

Nella [figura 8](#) riassumiamo l'ipotetico effetto complessivo del TRP sullo sviluppo dei farmaci cardiovascolari, riproducendo la figura 1 privata dei prodotti che secondo noi non sarebbero stati sviluppati né inseriti nella pratica medica.

La Figura 9 illustra l'impatto del TRP sulla curva dei profitti nel ciclo vitale di un singolo prodotto, ipotizzando che il TRP sia introdotto nel periodo intorno al picco di vendita. Si suggerisce un possibile scenario basato sulla recente esperienza della Germania in cui, alla prima applicazione del TRP su una classe comprendente anche generici, ha fatto seguito una riduzione dei prezzi del 20-30% immediata e una riduzione del 10-15% qualche anno più tardi, quando è stato adeguato il prezzo di riferimento. Ci sarebbe quindi un'altra sostanziale riduzione nell'area C al di sotto della curva dei profitti. In termini economici questa figura sta ad indicare che

l'effetto equivale ad un ulteriore taglio del periodo di copertura del brevetto. Quindi, nel breve periodo, l'adozione del TRP produce maggior risparmio per gli acquirenti di prodotti inseriti in gruppi di cui fanno parte sia prodotti branded sotto brevetto e sia generici a basso costo, ma ha un impatto negativo sul ritorno degli investimenti in ricerca e sui probabili investimenti futuri.

8. Discussione e Conclusioni

La nostra breve analisi dei sistemi di reference pricing ci fa concludere che:

- I sistemi TRP devono superare prove di metodo serie per essere accettati come giusti e ragionevoli da chi rischia capitali;
- Tre queste, come decidere i criteri per stabilire se un prodotto è o non è sufficientemente innovativo per essere esente dal cluster;
- In seguito alle pressioni per i fondi di assistenza sanitaria, e all'ovvia efficacia del TRP nell'operare riduzioni di prezzo, il TRP verrà più largamente adottato dai servizi sanitari nazionali.

La nostra analisi del processo di innovazione nel campo delle malattie cardiovascolari suggerisce due conclusioni di carattere generale:

- Se, da una parte, non vi è dubbio che le innovazioni si basano quasi sempre su svolte importanti nella conoscenza dei meccanismi di una malattia, dall'altra, convertire questa conoscenza in innovazioni praticabili ed economiche, utili al medico e al paziente, richiede un processo incrementale insormontabile;
- Questi passi avanti, spesso casuali, coinvolgono tutta una serie di tecniche e strumenti diagnostici, di medicinali, tecniche chirurgiche e sistemi sanitari, che devono unirsi e trasformarsi in risultati per il paziente, l'entità dei quali non sempre è chiara subito, ma dopo periodi anche lunghi.

Attraverso varie forme di attività si raggiunge lo sviluppo e la commercializzazione di nuovi medicinali. Queste si basano sui seguenti elementi:

- Una maggior comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari dei processi biologici e di come le malattie li distruggono;
- Modelli concettuali per far sì che tale comprensione possa essere utilizzata per formulare interventi farmaceutici che attenueranno o guariranno la malattia;

- Vengono brevettate molecole potenzialmente utili, le aziende si impegnano a sviluppare prodotti in linea con i requisiti normativi di efficacia, sicurezza e qualità;
- In base a questo lavoro, dopo 10-20 anni un primo prodotto, che spesso ha un'efficacia limitata e pochi effetti avversi, viene approvato e messo a disposizione di molti;
- Dopo altri 10-15 anni, le conoscenze di base acquisite unite alla R&D portano a sviluppare farmaci più efficaci e più sicuri che successivamente entrano in commercio;
- Intanto prosegue il processo di acquisizione di conoscenze e, soprattutto attraverso la ricerca clinica, per alcuni farmaci appartenenti alla stessa classe vengono scoperte nuove forme di uso.

Le nostre conclusioni sono in linea con gran parte della letteratura sulla teoria del “incrementalismo” nell’innovazione e con altre rassegne sul tema dell’innovazione farmaceutica. Abbiamo messo a confronto teoria ed evidenze del reference pricing, da una parte, e questa prospettiva storica dell’innovazione in medicina cardiovascolare dall’altra, nel tentativo di comprendere come potrebbe svilupparsi la loro interazione nel lungo periodo. Soprattutto in base alla recente esperienza tedesca, lo studio suggerisce che se il TRP fosse stato applicato universalmente, si sarebbero perse molte innovazioni di valore.

Questa conclusione è coerente con le ricerche effettuate da altri in questo campo. La rassegna di Danzen sui sistemi TRP è giunta a concludere che “Il messaggio per le aziende che fanno ricerca è che non c’è alcun riconoscimento se vogliono migliorare un prodotto che fa parte di una classe ben nota e che viene riconosciuta l’imitazione, ma non l’innovazione”. In uno studio più specifico sui rapporti tra reference pricing e innovazione, Jonsson e Ekelund hanno concluso che l’estensione del reference pricing ai prodotti brevettati scoraggerebbe i produttori di origine ad esplorare importanti differenze tra prodotti. Analizzando il mercato dei prodotti antiulcera, hanno dimostrato quanto può essere importante anche una piccola differenza tra le caratteristiche del prodotto per il medico e per il paziente. Sugeriscono che l’introduzione di un TRP porti a concentrare la ricerca su aree in cui non esistono possibili sostituti. Ma indipendentemente dal fatto positivo che ciò possa portare ad innovazioni radicali, rispetto alla ricerca incrementale, i risultati sarebbero soggetti a un rischio più alto e quindi richiederebbero un prezzo più alto. In effetti si avrebbe un’alta probabilità di successo nel compiere piccoli passi innovativi contrapposta a una bassa probabilità di successo nel compierne di grandi. La nostra analisi pone qualche dubbio sul fatto che sia possibile stabilire con equilibrio le priorità di ricerca quando alla

fine saranno queste a determinare la produzione di innovazioni radicali oppure incrementali. Per le classi di prodotti che abbiamo esaminato è tutt'altro che facile individuare un'innovazione che sia radicale o prorompente.

Guardando al futuro, l'impatto del TRP sugli investimenti in ricerca e sulla produzione innovativa dell'industria farmaceutica si svolgerà indubbiamente in un considerevole lasso di tempo. Molto dipenderà da quanti paesi dell'OECD lo adotteranno, essendo quelli da cui l'industria trae le maggiori entrate. Tuttavia, se il TRP assumesse un ruolo permanente nel comportamento dei compratori, il ciclo di vita dei prodotti in via di sviluppo verrebbe rivalutato e molti progetti abbandonati perché economicamente rischiosi.

Alla luce di questo scenario, l'industria farmaceutica impegnata in ricerca sarà posta di fronte a scelte difficili:

- Tagliare le spese in R&D in base ai diminuiti proventi dello sviluppo incrementale di classi di prodotti
- Impiego di queste spese in altri obiettivi farmaceutici che offrano un miglior rapporto rischio/profitto.

La nostra analisi indica che il concetto secondo il quale i medicinali si dividono in “innovazioni radicali” e “successori più o meno identici” è semplicistico e forse dannoso. Infatti non riconosce la natura complessa del processo innovativo cui è soggetto il progresso della scienza medica. Il raggruppamento delle malattie secondo un reference pricing tradisce una visione semplicistica e fuorviante della patologia ed ignora l'importanza della storia naturale e delle complicazioni delle malattie. Il TRP non considera la fondamentale importanza delle innovazioni incrementali su cui si fonda il progresso scientifico e rischia di danneggiare i futuri sviluppi. In questo momento il TRP è stato introdotto in pochi paesi dell'OECD solo come struttura legale per il rimborso da parte degli enti previdenziali. Paradossalmente, più un'innovazione terapeutica ha successo (come le statine), maggiore è il suo impatto economico e maggiore sarà la tentazione di usare questo strumento per contenere le spese.

Figura 1. Alcune delle maggiori classi di farmaci innovativi introdotte per le malattie cardiovascolari tra il 1960 e il 2000

Figura 2. Modello semplice dei ricavi in costi e vendite di R&D per un ciclo di vita in un certo intervallo di tempo

Figura 3. Modello variabile dei ricavi globali per un ciclo di vita dal 1990 al 2000+.

Figura 4. Andamento evolutivo nel tempo dei beta-bloccanti. L = Lancio; PE = Scadenza Brevetto

Figura 5. Andamento evolutivo nel tempo dei calcio-antagonisti. L = Lancio; PE = Scadenza Brevetto

Figura 6. Andamento evolutivo nel tempo degli ACE-inibitori. L = Lancio; PE = Scadenza Brevetto

Figura 7. Andamento evolutivo nel tempo delle statine. L = Lancio; PE = Scadenza Brevetto

Figura 8. Potenziale impatto del reference pricing (TRP) sulla passata evoluzione delle classi di farmaci del settore cardiovascolare

Figura 9. Rappresentazione del probabile impatto del reference pricing (TRP) sui ricavi per un ciclo di vita