



5. Una possibile metodologia di fissazione dei prezzi dei farmaci in Italia (*Rapporto in Progress*)

di CARLO LUCIONI (*Publicato in La regolazione del ciclo e dei prezzi dei prodotti farmaceutici e il sostegno dell'innovazione e della ricerca. Confronti europei e proposte di riforma - Luglio 2007*)

SOMMARIO: 1. Obiettivi di un sistema di determinazione del prezzo dei farmaci 1.1 Efficienza economica – 1.2. Applicabilità delle procedure - 1.3. Stabilità del sistema - 1.4. Trasparenza delle scelte - 2. Metodi differenziati per segmenti di mercato diversi - 2.1. Prodotti equivalenti, contenenti principi attivi a brevetto scaduto - 2.2. Prodotti già in commercio ancora coperti da brevetto - 2.3. Nuovi prodotti che stanno per essere immessi sul mercato - 2.3.1. Tecniche di valutazione farmacoeconomica - 2.3.2 Possibili applicazioni della valutazione farmacoeconomica - 2.3.3. Applicazioni *ex-ante* e applicazioni *ex-post* - 3. Una prima sintetica conclusione

1. Obiettivi di un sistema di determinazione del prezzo dei farmaci

E' importante definire gli obiettivi, perché la bontà di un sistema dipende dalla sua capacità di raggiungere validi obiettivi prefissati, che possono, in estrema sintesi, essere così configurati:

1.1 Efficienza economica

Questo significa che il principale obiettivo di un sistema di determinazione dei prezzi è quello di garantire l'efficienza allocativa delle risorse impiegate dal Sistema sanitario per acquistare i farmaci, che nel loro insieme devono consentire di realizzare, nell'interesse dei pazienti, la massima quantità possibile di salute. In altre parole, il sistema dei prezzi deve tenere conto in primo luogo del contenuto innovativo dei prodotti che devono essere acquistati pagando un prezzo proporzionale al loro valore terapeutico (il cosiddetto *value for money*). Ciò garantisce anche un corretto incentivo alla attività di ricerca dei produttori, che vedranno in tal modo riconosciuti i loro investimenti nella ricerca dei farmaci del futuro.

Ciò significa anche che il sistema di determinazione dei prezzi dovrebbe rimanere estraneo a incentivi di natura industriale, basati ad esempio sull'impegno dei produttori di effettuare investimenti produttivi o di ricerca.

1.2. Applicabilità delle procedure

Un sistema di determinazione dei prezzi deve essere di facile applicazione, cioè le regole/procedure devono essere ben definite e di non controversa applicazione (oltre che legalmente difendibili) e devono consentire ai pazienti di disporre dei nuovi farmaci in tempi ragionevoli (dopo che un nuovo prodotto ha ottenuto l'autorizzazione alla immissione in commercio).

1.3. Stabilità del sistema

Un sistema di determinazione dei prezzi deve garantire ai produttori una certa stabilità o quantomeno una prevedibilità delle entrate (a parte il rischio di ingresso sul mercato di prodotti clinicamente più efficaci), e al Sistema sanitario una prevedibilità dei flussi di spesa. In altre parole, si può ritenere stabile un sistema che non necessiti di continue revisioni dei metodi o dei prezzi.

1.4. Trasparenza delle scelte

Rappresenta la condizione necessaria, anche se non sufficiente, per il raggiungimento degli altri obiettivi. Tutti gli interessati (i cosiddetti *stakeholders*) devono poter conoscere il funzionamento del sistema nei suoi principi e nella realtà delle decisioni prese. Solo così produttori, Servizio sanitario e pazienti avranno fiducia nelle decisioni, perché prese sulla base di principi chiari e verificabili nelle applicazioni.

2. Metodi differenziati per segmenti di mercato diversi

Il mercato farmaceutico pubblico, cioè quello finanziato con spesa pubblica, è segmentabile, ai nostri fini, in tre parti ciascuna con proprie caratteristiche, che rendono necessario l'utilizzo di metodi di determinazione e regolazione del prezzo diversi. In particolare:

2.1. Prodotti equivalenti, contenenti principi attivi a brevetto scaduto

Tale segmento comprende sia le specialità originali contenenti il principio attivo il cui brevetto è scaduto (i cosiddetti prodotti generici *branded*) sia le specialità vendute con il nome del principio attivo (i cosiddetti generici *unbranded*).

Tale segmento nel 2005 era pari al 13,1% del mercato pubblico a valore, di cui la stragrande maggioranza era costituita da prodotti *branded*. Si tratta di un segmento poco sviluppato in Italia dove molti prodotti, già fuori brevetto in altri Paesi, godono ancora di protezione brevettuale grazie al Certificato Complementare di Protezione (istituito nel 1991) che ha prolungato il periodo di protezione. Tuttavia molti importanti brevetti, relativi a prodotti terapeuticamente validi, sono in scadenza anche in Italia, e quindi nei prossimi anni si assisterà a una rapida crescita di questo segmento.

Il livello di prezzo dei prodotti a brevetto scaduto può essere lasciato alla *price competition* e gli Organismi regolatori devono operare per migliorare le condizioni affinché la *price competition* possa operare. A titolo di esempio, notevoli risultati sono stati ottenuti in Svezia lasciando del tutto liberi i produttori di fissare i prezzi di vendita (notificandoli alla Autorità Regulatoria) e imponendo contemporaneamente alle farmacie l'obbligo di sostituzione, cioè di consegnare al paziente (che non intenda pagare di tasca propria, nel qual caso è libero di scegliere) il prodotto equivalente (*branded o unbranded*) avente il prezzo inferiore. In tal modo il sistema pubblico rimborsa sempre il prezzo più basso.

2.2. Prodotti già in commercio ancora coperti da brevetto

Il secondo segmento comprende prodotti, ancora coperti da brevetto, sul mercato da un tempo più o meno lungo. In tale segmento opera la *non price competition*, esercitata dai produttori prevalentemente attraverso azioni di marketing e di promozione.

Essi hanno un prezzo che è stato fissato all'atto della loro immissione in commercio e, salvo riduzioni d'imperio, tale prezzo generalmente non viene più modificato. Con il passare degli anni questi prodotti, anche quelli terapeuticamente sempre validi, perdono progressivamente interesse per le aziende produttrici, a causa della progressiva riduzione implicita del prezzo. Per tale motivo i produttori cercano di sostituirli con altri a prezzo più elevato (i nuovi prodotti, di cui al prossimo paragrafo) generando il cosiddetto "effetto mix". Nonostante tale effetto, peraltro, l'anzianità media dei prodotti sta aumentando (la stragrande maggioranza di essi è infatti sul mercato da molti anni). A titolo di esempio, la quota di fatturato

dei prodotti più recenti, cioè quelli immessi sul mercato da 1 a 5 anni, si sta riducendo e rappresentava nel 2005 solo il 13,3% del totale (rappresentava il 18,6% nel 2000). Questo fenomeno è dovuto alla diminuzione della produttività della ricerca - misurata in termini di numero di nuove entità chimiche che raggiungono il mercato – e consente ai vecchi prodotti di mantenere la loro validità terapeutica, nonostante il trascorrere del tempo. Esso è anche la causa della crescente importanza che stanno assumendo i prodotti equivalenti.

Sembrerebbe quindi opportuno predisporre un sistema di indicizzazione annuale (legato a qualche indice dei prezzi) che mantenesse nel tempo la profittabilità dei prodotti già sul mercato.

2.3. Nuovi prodotti che stanno per essere immessi sul mercato.

Si tratta di prodotti che hanno già ottenuto (a livello europeo o nazionale) l'autorizzazione alla immissione in commercio (la cosiddetta registrazione) e che richiedono di poter essere prescritti a carico del Servizio Sanitario Nazionale, negoziando con AIFA il prezzo di rimborso.

Sono in generale nuovi principi attivi, registrati grazie a una documentazione clinica, ottenuta con trial controllati, che ha dimostrato la loro efficacia terapeutica, in una determinata indicazione, rispetto a un comparatore o al placebo. Per ottenere la registrazione non è attualmente necessario dimostrare una superiore efficacia clinica rispetto ai prodotti esistenti.

Accade quindi che in base alle prove di efficacia questi nuovi prodotti possano essere:

a) efficaci quanto prodotti già sul mercato con la medesima indicazione (generalmente con prove cliniche di equivalenza o di non inferiorità rispetto ai comparatori); si è in presenza, in questo caso di una innovazione puramente commerciale

b) più efficaci di prodotti già sul mercato con la medesima indicazione o efficaci per indicazioni per le quali non ci sono ancora possibilità di terapia farmacologica (con prove cliniche di superiorità rispetto ai comparatori); si parla in questo caso di innovazione terapeutica.

2.3.1. Tecniche di valutazione farmacoeconomica

Quest'ultimo gruppo di prodotti è di particolare interesse. Infatti la ricerca applicata alle scienze biomediche è in grado di generare e di mettere a disposizione degli operatori sanitari tecnologie innovative, per le quali vengono però richiesti prezzi elevati, che le rendono più costose di quelle esistenti. L'utilizzo di tali tecnologie da parte dei sistemi sanitari pubblici deve perciò confrontarsi con criteri

di cost-effectiveness, cioè di convenienza non solo clinica ma anche economica, nella prospettiva di ottimizzare l'efficienza allocativa delle risorse disponibili. Tuttavia rispondere a domande del tipo: "E' opportuno mettere a disposizione dei pazienti, pagando con denaro pubblico, questa nuova tecnologia?" non è semplice e richiede il ricorso a tecniche specifiche di valutazione economica.

La valutazione economica di una nuova tecnologia si inserisce nel più generale processo di valutazione dei risultati, in termini di salute prodotta, che un sistema sanitario moderno deve essere in grado di generare e confrontare con il costo delle risorse investite

La metodologia maggiormente applicata a questo fine è quella nota come "*value based approach*", già in uso in altri Paesi europei (quali Svezia e Olanda) e che potrebbe anche essere progressivamente adottata nel Regno Unito, come proposto da autorevoli organismi, in sostituzione del PPRS. Secondo tale approccio è possibile determinare il "valore" di una nuova tecnologia, nel nostro caso di un nuovo farmaco, non solo mediante criteri di efficacia clinica e sicurezza di uso ma anche mediante criteri di efficienza allocativa. In altre parole, secondo tale approccio, il prezzo pagato dal Servizio sanitario deve dipendere dalla capacità di produrre salute aggiuntiva, ossia rispecchiare il contenuto innovativo del prodotto.

Esistono tecniche farmacoeconomiche che consentono di quantificare il "*value for money*" del nuovo prodotto. Le tecniche note come Analisi di Costo-efficacia e Costo-Utilità rappresentano lo strumento maggiormente utilizzato nella valutazione economica delle terapie farmacologiche. In estrema sintesi, tali tecniche consentono al processo decisionale di acquisire informazioni sul costo al quale può essere ragionevolmente acquistata "una unità aggiuntiva di salute". A questo fine viene generalmente utilizzato, come unità di misura, il numero di anni di vita aggiuntivi - eventualmente pesati per la qualità della vita per ottenere i cosiddetti *Quality-Adjusted Life Years (QALYs)* - che il nuovo e più efficace trattamento è in grado di far guadagnare ai pazienti, rispetto al non trattamento o al trattamento comunemente applicato. Rapportando a questo risultato il maggior costo del nuovo trattamento si ottiene il cosiddetto rapporto incrementale di costo-efficacia", noto a livello internazionale come ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). La conoscenza di questo ICER è necessaria in tutti i casi nei quali un produttore richiede un determinato prezzo come condizione per la immissione sul mercato pubblico di nuovo farmaco, più efficace, ma anche - al prezzo richiesto - più costoso rispetto a quelli già esistenti. Non dovrebbe quindi stupire se l'Organismo regolatorio, che ha la responsabilità di negoziare i prezzi, prima di consentirne l'uso a carico del sistema sanitario pubblico, vuole conoscere quale è il costo aggiuntivo al quale la maggior quantità di salute ottenibile grazie alla maggiore efficacia (misurata in anni di vita guadagnati, pesati o meno per la qualità) può essere ottenuta.

Una volta noto tale costo aggiuntivo occorre verificarne la convenienza relativa per un dato sistema pubblico, confrontando il valore dell'ICER trovato con parametri (valori di soglia) in base ai quali valutare se è conveniente (meno) ammettere alla somministrazione a carico del sistema pubblico un nuovo farmaco

più efficace ma più costoso. Ogni Paese dovrebbe, a questo fine, ricercare propri valori di soglia, che non possono certo avere valore assoluto ma dovranno comunque essere affiancati da considerazioni di tipo etico e di equità. In ogni caso non deve mai essere dimenticato che qualunque sia il valore di soglia indicato e per quanto contenuto esso sia, genererà pur sempre un incremento più o meno sensibile di spesa pubblica. Tecniche di analisi, note come *Budget Impact Analysis* consentono infine di valutare se, e in che misura, un certo sistema sanitario sia in grado di fare fronte a un dato incremento di spesa.

2.3.2 Possibili applicazioni della valutazione farmaco-economica

In questa prospettiva, prodotti anagraficamente nuovi ma di efficacia sostanzialmente simile a quelli già esistenti, non potranno avere un prezzo superiore a quello dei prodotti già sul mercato. I prodotti più efficaci avranno invece un prezzo maggiore di quelli esistenti, tanto più elevato in funzione del grado di innovazione del loro contenuto terapeutico.

A questo proposito sono stati proposti numerosi approcci per valutare il livello di innovazione di un nuovo farmaco. Alcuni sono adottati da organismi istituzionalmente a ciò dedicati, come EMEA e Commission de Transparence (in Francia). Qui preme però sottolineare come le dimostrazioni di maggiore efficacia, fornite dai trial clinici o da meta-analisi, sono solo condizione necessaria perché un nuovo prodotto venga riconosciuto degno di beneficiare del cosiddetto “*premium price*”, ma che al fine di determinare la misura di tale premio è necessario quantificare tali benefici in termini di maggiore sopravvivenza e/o di migliore qualità della vita.

A questo fine la procedura applicativa delle tecniche sopra descritte deve prevedere una serie di valutazioni:

- innanzitutto devono essere valutati i maggiori benefici terapeutici, quantificandoli in termini di anni di vita guadagnati e/o di miglioramento della qualità della vita del paziente, generati dalla somministrazione del nuovo farmaco;

- successivamente deve essere valutato, sulla base del prezzo richiesto dal produttore, il costo aggiuntivo di tale benefici;

- infine va calcolato il costo incrementale per unità di risultato (ICER), che deve essere valutato alla luce dei valori di soglia.

A questo punto il decisore pubblico dispone degli elementi necessari per dare inizio alla negoziazione del prezzo con il produttore della nuova tecnologia. Ovviamente gli elementi sopradescritti, relativi alla convenienza economica del nuovo prodotto, dovranno essere affiancati, in sede di negoziazione, da altri elementi, quali quelli desumibili dalla *Budget Impact Analysis*, oltre che da considerazioni di natura non economica, di tipo etico e di equità.

2.3.3. Applicazioni *ex-ante* e applicazioni *ex-post*.

Il “*value based approach*” può essere applicato “*ex-ante*”, cioè prima della immissione in commercio, ma anche “*ex-post*”, cioè dopo un certo numero di anni dalla immissione in commercio.

Nel caso dei nuovi prodotti (terzo segmento) si tratta di una applicazione *ex-ante*, ossia di una analisi di valutazione di convenienza economica condotta sulla base di dati di efficacia clinica (*efficacy*) ottenuti in condizioni controllate (cioè da *trial clinici* o da meta-analisi), che rispecchiano solo in parte le reali condizioni in cui il nuovo farmaco verrà utilizzato. Inoltre la durata di questi trial (generalmente misurabile in mesi o al massimo in pochissimi anni,) non consente di misurare i risultati a medio-lungo termine, anche nel caso di trattamenti cronici. Al momento della negoziazione del prezzo del nuovo farmaco questi dati sono però gli unici disponibili e ad essi si deve fare riferimento. Generalmente, per supplire alla carenze di questi dati si fa ampio ricorso a modelli di simulazione, che consentono, tramite il ricorso a ipotesi, di derivare dai dati disponibili altri dati quali gli anni di vita guadagnati.

In realtà, però, ciò che veramente dovrebbe interessare al Servizio Sanitario sono i dati di efficacia (*effectiveness*) ottenuti nella pratica clinica di tutti i giorni, cioè nelle reali condizioni di uso. Questi dati, per definizione, non sono disponibili *ex-ante*, ma possono essere disponibili dopo alcuni anni dalla immissione in commercio. Per tale motivo dopo un certo numero di anni (tre-cinque) sarebbe opportuno rivedere *ex-post* la valutazione economica del prodotto e rinegoziare il prezzo sulla base di dati di *effectiveness* e di *drug utilisation*, dati che devono essere raccolti mediante studi *ad hoc*, condotti dal produttore e/o da organismi indipendenti o dagli Organi regolatori. Anche i dati di costo possono essere rivisti sulla base delle effettive condizioni di impiego del farmaco, rivedendo i risultati prodotti *ex ante* dalla *Budget Impact Analysis*.

Da notare che attualmente, una volta immesso sul mercato un nuovo prodotto, raramente vengono condotti altri studi clinici da parte del produttore, che non ritiene necessario investire altre risorse su un farmaco già registrato. Altra ricerca può essere condotta da organismi indipendenti, ma anche ciò rappresenta una eccezione. Se invece si ritiene importante disporre di informazioni sulla *effectiveness* di un farmaco, cioè sui suoi benefici e costi nelle reali condizioni d'uso, l'unico modo per avere queste informazioni è quello di creare le condizioni per verificare quanto deciso al momento della sua immissione in commercio. Ciò è possibile se si prevede ufficialmente di rinegoziare *ex-post* il prezzo del prodotto, dopo un certo numero di anni, durante i quali queste informazioni devono essere raccolte e analizzate dal produttore e altri organismi indipendenti, oltre che dagli organismi regolatori.

Da notare che in via transitoria, cioè prima che il sistema vada a regime, una procedura *ex-post* potrebbe essere utilizzata anche per rivedere, il prezzo dei

prodotti in quel momento già sul mercato da un certo numero di anni. (ad esempio tre-cinque anni).

3. Una prima sintetica conclusione

A giudizio di chi scrive, un sistema di determinazione dei prezzi basato sul valore del contenuto terapeutico di un prodotto potrebbe:

a) generare una miglior allocazione delle risorse destinate ogni anno al Servizio sanitario nazionale, nel senso che a parità di risorse investite i benefici per i pazienti, in termini di salute prodotta, sarebbero maggiori.;

b) garantire ai produttori, tramite la certezza del riconoscimento dei risultati della loro attività di ricerca scientifica, un forte incentivo a investire nella ricerca di prodotti ad alto contenuto innovativo e non nei cosiddetti *me-too drug*;

c) aumentare la trasparenza dello strumento, oltre che porre le premesse per un suo progressivo miglioramento attraverso un continuo confronto delle parti interessate, basato sulla informazione di quanto si sta facendo;

d) consentire di avvicinarsi all'obiettivo finale di fare il miglior uso possibile delle scarse risorse da destinare alla tutela della salute.