

Disponibile online su www.sciencedirect.com

SCIENCE DIRECT

Politica Sanitaria xxx (2006) xxx-xxx

ELSEVIER

Politica Sanitaria

www.elsevier.com/locate/healthpol

Prezzatura e rimborso dei medicinali *in-patent* in sette paesi europei: Un'analisi comparativa

Livio Garattini*, Dante Cornago, Paola De Compadri

CESAV, Centro di economia sanitaria, Istituto "Mario Negri" per la ricerca farmacologica, Villa Camozzi, Via Camozzi 3, 24020 Ranica (Bg), Italia

Sommario

Lo scopo principale di questa analisi comparativa è stato quello di valutare le normative applicate dai paesi dell'Unione Europea: Belgio, Francia, Germania, Italia, Olanda, Spagna e Regno Unito. A tutti i paesi è stato applicato uno schema comune: inizialmente si sono indagate le prezzature e le procedure di rimborso per i farmaci nuovi od innovativi, secondariamente ci si è concentrati sull'uso delle valutazioni economiche nei processi regolatori. L'analisi ha incluso una rassegna della letteratura e una serie di interviste ad un panel di esperti selezionati in ogni Paese.

Secondo la nostra analisi comparativa, un primo importante passo potrebbe essere quello di classificare gli ingredienti attivi come quelli che si rivolgono a patologie trascurate e come quelli indicati per malattie già trattate con successo e che quindi offrono guadagni terapeutici più limitati per definizione.

Una soluzione ragionevole per premiare la vera innovazione potrebbe essere quella di ammettere un prezzo maggiorato per i farmaci molto innovativi secondo una stima costi-efficacia. I nuovi farmaci che presentano miglioramenti modesti potrebbero essere raggruppati in gruppi terapeutici e rimessi ad un comune prezzo di riferimento, nonostante la scadenza del brevetto.

Un tale "approccio duale" potrebbe essere un compromesso sensibile per restringere la spesa farmaceutica, premiando al contempo le aziende che investono in ricerca ad alto rischio.

©2006 Elsevier Ireland Ltd. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Politica Sanitaria; analisi comparativa; Europa; farmaci in-patent

*Contatti dell'autore: Tel. +39-035-4535360, Fax +39-035-4535372 e-mail: lgarattini@marionegri.it (L. Garattini)

Si prega di citare questo articolo nella stampa come: Garattini L. Et al., Pricing and reimbursement of in-patent drugs in seven

1. Introduzione

Il mercato farmaceutico è fortemente regolato in molti Paesi europei; principalmente perché i governi devono bilanciare diversi obiettivi: la protezione della salute della popolazione, l'accesso ai farmaci efficaci ed il contenimento della spesa farmaceutica. Nonostante la varietà di interessi da perseguire e proteggere, attualmente l'obiettivo primario delle autorità della UE sembra essere il controllo della spesa farmaceutica pubblica che normalmente tende a crescere molto al di là dei bilanci e che è divenuta una delle maggiori preoccupazioni dei governanti nazionali [1].

Dal punto di vista della politica, le disposizioni sul contenimento dei costi in Europa sono attualmente parte di una strategia più ampia che mira da un lato a rendere più efficienti gli stanziamenti attraverso la riduzione delle risorse economiche assorbite dai farmaci maturi, e dall'altro a premiare gli investimenti nei farmaci altamente innovativi.

L'industria farmaceutica è sottoposta a molteplici critiche da più parti [2], essendo considerata la causa principale dell'aumento della spesa a dispetto del basso numero di nuovi ingredienti attivi a valore terapeutico aggiunto recentemente lanciati [2-4].

Le grandi aziende farmaceutiche sostengono che i loro investimenti nella ricerca in Europa sono stati minati dalle misure di contenimento della spesa introdotte dalle autorità pubbliche [5, 6].

Il nostro studio ha analizzato le politiche farmaceutiche atte a regolare la prezziatura ed il rimborso dei farmaci *in-patent* in un campione di sette Paesi europei. L'obiettivo principale è stato quello di valutare le normative applicate dai governi dell'Unione volte a premiare i farmaci potenzialmente innovativi entro i limiti delle misure di contenimento dei costi.

2. Metodi

L'analisi, aggiornata al 2005, è incentrata sulle politiche farmaceutiche in sette nazioni UE per i farmaci *in-patent* rimborsati e consegnati attraverso il canale al dettaglio. Pertanto i farmaci *in-patent* distribuiti esclusivamente attraverso le strutture ospedaliere, i farmaci *off-patent* e i medicinali da banco sono stati esclusi dalla trattazione. Il paniere dei Paesi è stato selezionato secondo due criteri principali: Nel caso di Francia, Germania, Italia, Spagna, e Regno Unito per via della loro importanza nell'ambito comunitario, il Belgio e i Paesi Bassi in quanto due membri di lunga data dell'Unione spesso presi come punto di riferimento per i prezzi dei farmaci.

Lo stesso metodo di analisi è stato applicato a tutti i sette Paesi analizzati. Innanzitutto si è indagato sulle procedure di prezziatura e rimborso per i farmaci nuovi od innovativi. Sebbene la determinazione dei prezzi e dei rimborsi siano normalmente inglobati in un processo generale di politica farmaceutica che mescola strumenti micro e macroeconomici, si è tentato di isolarli all'interno del contesto globale.

Successivamente si è concentrata l'analisi sull'uso e l'importanza del processo regolatorio dell'emergente "quarto ostacolo" [7]: la valutazione economica. A tal proposito si è effettuata una distinzione fra valutazioni economiche complete (FEEs) e analisi di impatto sul bilancio (BI), cioè fra i due gruppi di studi economici che vengono spesso menzionati e spesso confuse nei documenti regolatori, nonostante i loro obiettivi siano nettamente distinti. Il primo si rivolge al problema dell'efficacia dei costi [8], mentre il secondo fornisce delle previsioni di impatto dei nuovi farmaci sui bilanci della sanità [9].

L'analisi si è svolta principalmente in due fasi:

- Revisione della letteratura riguardante la politica farmaceutica su riviste nazionali e internazionali.
- Conduzione di interviste con una lista di esperti locali selezionati in ogni Paese, composta da almeno un rappresentante delle autorità sanitarie nazionali, un dirigente dell'industria farmaceutica ed un economista sanitario.

La creazione di criteri oggettivi generali per la selezione della letteratura si è rivelato impossibile a causa della scarsità di bibliografie internazionali riguardanti la politica farmaceutica e per la provenienza della maggior parte delle informazioni da pubblicazioni locali.

I membri delle liste di esperti locali sono stati intervistati tutti personalmente, ciascuno nel proprio Paese e contattati in seguito per chiarire dubbi o raccogliere ulteriori informazioni al momento della stesura del manoscritto.

3. Belgio

La procedura di decisione dei prezzi si applica ai prodotti da prescrizione per i quali si richieda l'ammissione al rimborso. Le richieste devono essere indirizzate al Ministero degli Affari Economici; i files dei farmaci vengono trasmessi alla Commissione per i Prezzi delle Specialità Farmaceutiche (*Commission des Prix des Spécialités Pharmaceutiques, CPSP*).

La decisione del prezzo massimo (MP) è effettuata dal Ministero degli Affari Economici che ha 90 giorni di tempo per stabilire il MP, che viene espresso in pezzo per confezione e per unità da essere applicato nell'assistenza sociale. Le variabili tenute in considerazione per lo stabilimento del MP sono:

- 1) il prezzo ex-fabbrica negli altri Paesi europei
- 2) I prezzi di prodotti simili sul territorio belga
- 3) I costi di personale, amministrativi e generali sostenuti dal produttore
- 4) Gli investimenti in sviluppo e ricerca sostenuti dal produttore

La procedura di rimborso viene negoziata con l'istituto nazionale di assicurazione sulla malattia e l'invalidità (*Istitut Nationale d'Assurance Maladie et Invalidité, INAMI*) su consiglio, riguardante la rilevanza terapeutica e le dimensioni delle confezioni, fornito dagli esperti della Commissione sul Rimborso dei Medicinali (*Commission de Reiboursement des Médicaments, CRM*).

Le aziende sono tenute a presentare richiesta di rimborso alla CRM nello stesso giorno della

richiesta per la prezzatura. A seconda del valore terapeutico aggiunto stabilito dalla CRM, ogni farmaco *in-patent* ammesso al rimborso viene assegnato ad una classe differente:

- classe 1: specialità che presentano un incremento del valore terapeutico
- classe 2: specialità che non presentano incrementi del valore terapeutico.

I prezzi dei farmaci di classe 1 possono essere maggiori dei prezzi di prodotti simili già sul mercato in presenza di un provato beneficio terapeutico; i prezzi dei prodotti di classe 2 non devono, invece, superare quelli dei loro equivalenti.

Allo scopo di valutare la fattibilità del rimborso proposto dal produttore, la CRM prende in considerazione i seguenti fattori:

- 1) Valore terapeutico;
- 2) Il prezzo massimo (MP) stabilito dal Ministero degli Affari Economici;
- 3) Prezzo di rimborso proposto dal produttore;
- 4) Efficacia del prodotto nel rispondere alle necessità terapeutiche e sociali nella pratica medica;
- 5) Implicazioni in materia di bilancio;
- 6) Rapporto costi-efficacia

Il Ministero degli Affari Sociali e la Salute Pubblica è tenuto ad emettere la decisione finale sul rimborso ed il prezzo entro 30 giorni dal ricevimento del consiglio finale da parte della CRM; in caso di inadempienza, le condizioni di rimborso proposte inizialmente dal produttore vengono adottate automaticamente.

Conformemente al suggerimento della CRM, il Ministero degli Affari Sociali e Sanità è tenuto a ad assegnare una categoria di rimborso ad ogni farmaco per stabilire il livello di pagamento comune. I livelli di rimborso variano dal 100% per i farmaci salva-vita al 30% per specifici gruppi terapeutici (ad es. Antispastic, trattamenti contro l'emicrania, contraccettivi orali).

Secondo la riforma del 2002 [10], se il produttore richiede l'inclusione in classe 1 di un farmaco ad alto valore terapeutico aggiunto, è tenuto a fornire uno studio farmacoeconomico del prodotto. Le direttive ufficiali stabiliscono che il produttore deve valutare i costi totali, l'efficacia, il rapporto costi-efficacia e la popolazione destinataria del farmaco. [11].

Le valutazioni economiche complete non sono obbligatorie per gli altri tipi di farmaci.

4. Francia

La prezzatura ed il rimborso dei farmaci in Francia si risolvono in un complesso insieme di norme e negoziazioni. I farmaci sociali vengono prima valutati dalla Commissione per la Trasparenza (*Commission de la Transparence*, CT), poi dalla Commissione Economica dei Prodotti Sanitari (*Comité Economique des Produits de la Santé*, CEPS).

La CT decide se un prodotto qualifica per il rimborso o meno e, in caso positivo, decide anche per quali indicazioni terapeutiche è ammesso il rimborso.

Le percentuali di rimborso sono stabilite sulla base dei benefici medici (*Service Medical Rendu*, SMR) che vengono classificati da 1 a 4 (dove 1=rilevante; 4=insufficiente) e la gravità della

patologia; le percentuali variano dal 65% al 35% del prezzo al pubblico (SMR di livello 4 per farmaci dedicati a patologie non gravi non vengono rimborsati). Il livello di SMR viene rivalutato ogni 4 anni, conseguentemente una variazione nella valutazione comporta una variazione nella percentuale di rimborso.

I prezzi dei farmaci sono stabiliti dalla CEPS principalmente secondo il grado di miglioramento dei benefici medici resi (*Amélioration du Service Médical Rendu*, ASMR) giudicato dalla CT, che classifica i prodotti secondo una scala da 1 a 5 (1=miglioramento rilevante; 5=nessun miglioramento).

Le autorità pubbliche stabiliscono con l'industria farmaceutica un accordo quadro della durata di quattro anni (*Accord Cadre*), l'ultimo dei quali valido per il quadriennio 2003-2006. Successivamente all'accordo quadro, le autorità concludono con ogni singola azienda un contratto individuale comprendente le previsioni, basate sulle valutazioni epidemiologiche, sulle vendite globali e per singolo prodotto. Nel caso in cui le spese effettive eccedano quelle previste, le aziende sono tenute ad un rimborso annuale. Nel corso delle negoziazioni sul prezzo fra la CEPS e le singole aziende vengono prese in considerazione anche gli studi post-marketing che, come richiesto dal governo, vengono finanziati dall'industria farmaceutica.

L'innovazione più importante contenuta nell'ultimo *Accord Cadre*, inserita allo scopo di velocizzare il tempo medio necessario per la concessione del prezzo e del rimborso per i nuovi farmaci approvati con la nuova procedura centralizzata europea, prevede che le aziende possano presentare una pre-domanda direttamente alla CEPS ed alla CT che potranno, in questo modo, iniziare la valutazione del dossier più rapidamente.

Nel momento in cui la CT emette le sue raccomandazioni, la CEPS è in grado di prendere una decisione motivata e di stabilire il prezzo entro 75 giorni. Questo processo accelerato riguarda i farmaci il cui previsto ASMR è compreso tra 1 e 4. Inoltre, come parte dei benefici derivanti da questo processo rapido, il produttore può stabilire un prezzo libero per i farmaci con un ASMR previsto compreso fra 1 e 3 (limitatamente ai prodotti con un fatturato previsto inferiore ai 40 milioni di euro a 3 anni dalla messa sul mercato). Tali prezzi non devono risultare superiori a quelli praticati in Germania e nel Regno Unito e devono essere in linea con quelli praticati in Italia e Spagna. La CEPS è tenuta a fornire una risposta entro 15 giorni, nel caso in cui non rispetti questo termine, il prezzo libero si considera accettato tacitamente per un periodo di 5 anni. Se dall'analisi del fatturato dovesse risultare che le vendite effettive nei primi 4 anni sono state superiori ai volumi previsti, le aziende sono tenute a restituire parte degli introiti extra al fondo per le malattie, a meno che non possano dimostrare che le maggiori spese abbiano giovato alla salute dei pazienti. In generale, il ruolo delle Valutazioni Economiche Complete in Francia è ancora molto limitato dal punto di vista regolatorio [12]. Le Valutazioni Economiche Complete non sono richieste per i dossier inviati alla CT o alla CEPS; nessun membro della CT è un economista ed il rapporto costo - efficacia non è un parametro di valutazione del miglioramento dei servizi medici resi (ASMR).

Le richieste di dati economici riguardano principalmente l'identificazione della popolazione destinataria del farmaco e il BI di un nuovo prodotto [12]. Ciò nonostante, la *Haute Autorité en Santé* (HAS), un'agenzia pubblica indipendente recentemente costituita il cui scopo è quello di fornire consigli e valutazioni sulle strategie terapeutiche, ha recentemente dichiarato l'obiettivo di integrare le Valutazioni Economiche nelle decisioni riguardanti la sanità.

5. Germania

I produttori tedeschi sono liberi di stabilire i prezzi dei loro farmaci a loro discrezione, liberamente e senza ricorso a procedure formali. Le industrie farmaceutiche non sono tenute a seguire nessun processo specifico per ottenere il rimborso per i loro prodotti. In linea di principio, tutti i farmaci con obbligo di prescrizione vengono automaticamente rimborsati non appena ottenuta l'approvazione alla messa in commercio, a meno che non siano stati inclusi in una lista negativa. Tuttavia a partire dal 1989 ogni farmaco può essere soggetto al sistema del Prezzo di Riferimento (RP) (*Festbetragsystem*), che determina il massimo importo rimborsabile dal fondo per le malattie [13]; i pazienti sono poi tenuti a coprire la differenza eccedente il RP. L'ente responsabile per la classificazione dei gruppi è la Commissione Federale Unificata (*Gemeinsamer Bundesausschuss*, GemBA).

Esistono tre possibili livelli di RP:

- 1) Il livello 1 include solo i farmaci *off-patent* che contengono gli stessi ingredienti attivi
 - 2) Il livello 2 include i prodotti contenenti ingredienti attivi farmacologicamente/terapeuticamente simili
 - 3) Il livello 3 include i prodotti con simili effetti terapeutici ed in particolare i prodotti combinati
- I livelli 2 e 3, detti anche gruppi terapeutici RP [14], possono comprendere solo farmaci *in-patent* (minimo tre farmaci) oppure farmaci *in-patent* e *off-patent* insieme [13].

L'associazione dei fondi per le malattie (*Spitzenverbände der Krankenkassen*, SpK) calcola i tetti di prezzo per ogni gruppo per mezzo di un modello a regressione multipla basato sulla cosiddetta confezione standard (solitamente la confezione più venduta all'interno di uno stesso gruppo) [15]. I prezzi di riferimento vengono riesaminati ogni anno dalla SpK e adeguati in caso di cambiamenti sostanziali del mercato. In realtà i prezzi dei livelli 2 e 3 sono rimasti congelati dal 1996 al 2003, e sono stati riadattati solo a partire dal 2004. Questa circostanza recentemente ha portato alla creazione di quattro nuovi gruppi di livello 2: inibitori della pompa protonica, statine, antagonisti dell'angiotensina II e triptani. Di questi quattro gruppi, i primi due (spesso detti "maxigruppi") [16]) sono formati da farmaci analoghi sia *in-patent* che *off-patent*, mentre gli altri due comprendono solo i farmaci *in-patent*.

La presenza contemporanea di farmaci *in-patent* e *off-patent* nei maxi-gruppi ha comportato l'abbassamento dei prezzi di riferimento con conseguenti critiche e contestazioni da parte delle industrie farmaceutiche [17,18].

Al momento, solo i farmaci considerati altamente significativi in termini di progresso terapeutico

Dovrebbero essere esclusi dai gruppi RP [19], tuttavia ancora molti farmaci sembrano non essere ancora compresi nel sistema RP e vengono, pertanto, rimborsati completamente. I gruppi RP includono il 46,3% di tutti le medicazioni rimborsate e rappresentano il 69,8% di tutte le prescrizioni.

Le valutazioni economiche non giocano ancora un ruolo formale nel sistema sanitario tedesco. Vale la pena di segnalare che, a seguito della riforma del 2004, è stata creata un'agenzia pubblica chiamata Istituto per la qualità e l'efficienza economica (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, IQWiG). A dispetto del suo nome, il compito principale del IQWiG è quello di valutare l'efficacia dei farmaci e di emanare raccomandazioni sulle prescrizioni ai medici, piuttosto che la valutazione del rapporto costo-efficacia come originariamente programmato [20].

6. Italia

Fino a non molto tempo fa la commissione unica del farmaco (CUF) era responsabile dell'approvazione dei farmaci, dei prezzi e dei rimborsi [21]; con l'introduzione, nel luglio 2004, della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il nuovo ente ha assunto la completa responsabilità per i prezzi ed i rimborsi. In particolare, la responsabilità delle negoziazioni viene assunta dalla Commissione Prezzi e Rimborsi (CPR), dopo che l'efficacia del farmaco sia stata valutata dalla Commissione Tecnica e Scientifica (CTS). La valutazione della CTS ha una grande influenza sulla decisione della CPR.

Le negoziazioni per ottenere un prezzo ex-fabbrica ed accedere al rimborso si concentrano in quattro aree principali

- 1) Attuali prezzi negli altri membri UE
- 2) Prezzi di prodotti simili sul territorio italiano
- 3) Previsioni di mercato
- 4) Rapporto costo-efficacia

I rimborsi vengono concessi solo ai nuovi farmaci con i seguenti requisiti:

- a) Particolari benefici terapeutici
- b) senza particolari benefici terapeutici ma con prezzi uguali o minori di quelli dei farmaci simili inclusi nella stessa categoria terapeutica. I prodotti rimborsabili vengono inclusi nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN) che viene periodicamente revisionato dall'AIFA. Diversamente dal passato [22], tutti i prodotti elencati nel Prontario vengono rimborsati completamente.

Nel 2001 il Governo ha introdotto un prezzo straordinario per i farmaci innovativi allo scopo di lanciare una nuova politica industriale ed attrarre investimenti industriali in Italia [21].

Il budget (originariamente 0.1% della spesa farmaceutica totale) avrebbe dovuto essere distribuito fra i produttori di farmaci innovativi recentemente approvati che realizzano investimenti in Ricerca e Sviluppo in Italia; tuttavia non c'è ancora traccia di questa strategia dal momento che, in pratica, questo prezzo straordinario non è stato ancora riconosciuto.

Gli studi farmacoeconomici, sebbene non esplicitamente obbligatori, sono considerati fra i maggiori argomenti di discussione durante le negoziazioni per i farmaci innovativi. Tuttavia, l'AIFA non ha ancora emesso nessuna direttiva generale sul modo di condurre le Valutazioni Economiche Complete, pertanto gli studi vengono ancora eseguiti a discrezione delle aziende e non vengono ancora presentati sistematicamente. Le autorità italiane, in fase di negoziazione, tendono a considerare l'impatto sul bilancio piuttosto che i risultati delle Valutazioni Economiche Complete [24].

7. Olanda

La Legge sui prezzi dei medicinali (*Wet Geneesmiddelen Prijzen*, WGP) del 1996 stabiliva che i prezzi di tutti i farmaci con obbligo di prescrizione in Olanda fanno riferimento ai prezzi all'ingrosso di quattro Paesi Europei: Belgio, Francia, Germania e Regno Unito.

Un Prezzo Massimo può essere calcolato se almeno due dei quattro Paesi hanno un prodotto comparabile (generici inclusi), cioè con lo stesso ingrediente attivo, stessa forza unitaria e stessa forma farmaceutica. I Prezzi Massimi sono calcolati utilizzando i prezzi dei quattro Paesi di riferimento per determinare il prodotto simile (riguardo alla dimensione della confezione) più economico disponibile su questi quattro mercati; dopo aver calcolato i prezzi nei quattro Paesi di riferimento, il prezzo all'ingrosso in Olanda risulterà uguale alla media di questi.

Il MP viene rivisto ogni 6 mesi per poter prendere in considerazione ogni cambiamento nella lista dei Paesi stranieri e le fluttuazioni del cambio nei confronti della sterlina britannica.

I produttori sono liberi di decidere e rivedere i loro prezzi, ma non possono superare il MP deciso per legge dalla WGP.

Quando un prodotto ottiene l'autorizzazione al commercio e il MP viene stabilito, questo può essere incluso nel prontuario del Sistema di Remunerazione dei Farmaci (*Geneesmiddelen Vergoedings Systeem*, GVS).

L'introduzione di un prodotto nel prontuario è responsabilità del Ministero della Sanità, Welfare, e Sport (*Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport*, HVWS) sulla base delle raccomandazioni emesse dalla Commissione per le Cure Farmaceutiche (*Commissie Farmaceutische Hulp*, CFH). La CFH determina il valore terapeutico di un prodotto sulla base della sua efficacia terapeutica, possibili effetti indesiderati, esperienza, numero di potenziali pazienti, facilità di somministrazione e miglioramento nella qualità della vita dei pazienti. A volte ai fini della valutazione del valore terapeutico vengono prese in considerazione anche le conseguenze finanziarie di un possibile rimborso. In Olanda l'80% di tutti i farmaci con obbligo di prescrizione vengono rimborsati.

I prodotti interamente rimborsati vengono elencati nell'allegato 1, diviso in:

- 1) Allegato 1A (farmaci reciprocamente sostituibili per i quali sia stato stabilito un prezzo di riferimento)
 - 2) Allegato 1B (Prodotti unici che ricadono al di fuori del sistema del Prezzo di Riferimento).
- L'Allegato 1A contiene l'80% di tutti i farmaci rimborsati e copre il 90% di tutte le prescrizioni.

I prodotti sono raggruppati in insiemi di sostanze attive intercambiabili, cioè con equivalente gamma di prescrizioni e nessuna rilevante differenza clinica, ***neither or not they are still under patent***.

Il grado di rimborsabilità per un insieme di farmaci è determinato secondo il costo della dose giornaliera definita (DDD) per ogni prodotto incluso; il prezzo del prodotto immediatamente al di sotto del prezzo medio viene scelto come RP per ogni insieme. Ogni nuovo prodotto aggiunto adotta immediatamente il RP dell'insieme di appartenenza.

Vale la pena notare che i prezzi di riferimento non sono stati mai aggiornati dalla loro introduzione, contrariamente ai MP, che vengono aggiornati ogni 6 mesi e sono inoltre influenzati dalle scadenze dei brevetti nei quattro Paesi di riferimento. Pertanto, con il passare del tempo, i Prezzi Massimi aggiornati tendono a scendere al di sotto dei RP, rendendoli una sorta di prezzi limite che evitano ai pazienti pagamenti extra.

I prodotti non intercambiabili sono elencati nell'allegato 1B e vengono rimborsati al prezzo raccomandato dal produttore, il quale è tenuto a documentare il valore terapeutico aggiunto ed il rapporto costo-efficacia del nuovo farmaco.

A partire dal 2005, gli studi farmacoeconomici vengono formalmente richiesti per i prodotti che richiedono l'inclusione nell'allegato 1B. Le Valutazioni Economiche Complete devono essere condotte secondo direttive nazionali [25, 26], con una prospettiva societaria e includendo i costi indiretti dovuti a perdite di produttività e i costi diretti medicali e non medicali.

8. Spagna

In Spagna il processo di prezzatura per i farmaci con obbligo di prescrizione viene controllato dal governo centrale (*Subdirección General de Economía del Medicamento y Productos Sanitarios*, SGEMPS) ed è basata inizialmente su una stima dei costi totali del prodotto fornita dall'azienda (includendo R&D, costi di produzione ed un certo livello di profitto) [27]. I produttori sono tenuti a presentare un dossier sul prezzo contenente:

- 1) I dati finanziari dell'azienda
- 2) Il prezzo proposto per la vendita sul mercato nazionale e su quello estero
- 3) I prezzi nazionali ed esteri di farmaci simili
- 4) Il fatturato previsto ed il profitto risultante dalle vendite
- 5) Prove dei vantaggi terapeutici del farmaco o della sua innovatività

La SGEMPS fornisce una raccomandazione sul prezzo, ma la decisione finale sul prezzo viene presa da un'altra commissione interministeriale (*Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos*, CIPM).

I prezzi dovrebbero essere in linea con quelli degli altri Paesi UE con simile potere di acquisto, tuttavia non è chiaramente definito quali Paesi europei vengono presi in considerazione per questa valutazione. Si presume che i Paesi considerati siano quelli che presentano i prezzi minori, dal momento che i prezzi spagnoli risultano generalmente al di sotto della media europea.

Una delle critiche più frequenti al sistema spagnolo è la mancanza di trasparenza nel processo formale di decisione del prezzo, cioè la mancanza di regole generali e di criteri espliciti applicati in modo generalizzato [28].

Il rimborso viene richiesto presentando una domanda ad un'altra commissione (*Subdirección General de Asistencia y Prestación Farmacéutica*, SGAPF). Sebbene le aziende abbiano l'obbligo formale di presentare una domanda per il rimborso secondo una procedura differente, il prezzo accordato per il rimborso è generalmente lo stesso accettato dalla CIPM. In Spagna non esiste un prontuario per i rimborsi, pertanto tutti i farmaci sono rimborsabili, in linea di principio, a tre livelli differenti che vanno dal 100% al 60%. Nel 1993 è stata istituita una lista negativa che dovrebbe includere i prodotti con basso valore terapeutico ed alto fatturato. La lista è stata aggiornata nel 1998, comportando l'esclusione di circa un terzo (29%) delle sostanze attive sul mercato per i rimborsi. Ciò nonostante, questi interventi non sembrano aver avuto grandi effetti sul mercato dal momento che i prodotti esclusi non risultavano essere fra i più venduti e l'industria farmaceutica ha reagito spostando la domanda su prodotti simili rimborsabili coprendoli con fondi propri.

Come in molti altri Paesi europei, la presentazione di Valutazioni Economiche Complete non è obbligatoria, nondimeno molte aziende farmaceutiche forniscono rapporti farmacoeconomici, in particolare considerando l'impatto sul bilancio nel dossier sul prezzo. Si prevede che le prove farmacoeconomiche assumano maggiore importanza nel processo di valutazione dei prezzi e rimborsi quando la Agenzia Spagnola per i Farmaci e Prodotti Sanitari (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, AEMPS), di recente costituzione, sarà attiva a pieno regime [29].

9. Regno Unito

Nel Regno Unito i prezzi dei farmaci non sono controllati direttamente dalle autorità pubbliche. A dispetto del nome di Sistema Regolatorio dei Prezzi dei Farmaci (*Pharmaceutical price Regulatory Scheme*, PPRS), le autorità non stabiliscono i prezzi ma, più in generale, controlla la profittabilità relativa alle vendite dei farmaci al sistema sanitario nazionale da parte delle aziende farmaceutiche, ad esclusione dei generici che vengono regolati separatamente. Il PPRS è un accordo volontario negoziato periodicamente (generalmente ogni 5 anni) fra il Dipartimento della Sanità (*Department of Health*, DoH) e l'industria farmaceutica rappresentata dall'Associazione delle Industrie Farmaceutiche Britanniche (*Association of the British Pharmaceutical Industry*, ABPI). Il PPRS mira a scoraggiare la spesa farmaceutica promozionale promuovendo, allo stesso tempo, gli investimenti in ricerca e sviluppo. Come conseguenza, le sostanze attive possono essere prezzate a discrezione delle aziende sebbene, una volta stabilito, il prezzo non possa essere più aumentato senza la previa approvazione del DoH. L'approvazione del DoH viene concessa solo se il profitto complessivo dell'azienda risulta troppo basso, cioè al di sotto del limite inferiore del profitto atteso dall'azienda; il che accade raramente. Tutto ciò premesso, i cambiamenti di prezzo sono molto infrequenti nel Regno Unito e la maggioranza dei prezzi rimangono invariati per anni senza tener conto né dell'inflazione né dei prezzi della concorrenza.

La grande maggioranza dei nuovi farmaci con obbligo di prescrizione vengono automaticamente rimborsati non appena ottenuta l'autorizzazione alla messa in commercio da parte dell'Agenzia Regolatrice dei Farmaci e Prodotti Sanitari (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA), a meno che essi non vengano classificati in una delle due liste negative. La lista nera (*black list*) contiene quei farmaci che i medici generici (*general practitioners*, GPs) non sono autorizzati a prescrivere al NHS (inclusi i farmaci da banco, *Over the Counter Drugs*, OTCs); la lista grigia (*grey list*) contiene i farmaci che possono essere prescritti dai medici generici al NHS solo per specifiche prescrizioni o specifici gruppi di pazienti.

A differenza degli altri Paesi europei, nel Regno Unito c'è meno spazio per i cambiamenti nelle condizioni dei rimborsi. Il cambiamento più comune occorre quando un farmaco con obbligo di prescrizione viene trasformato in OTC a causa della scadenza del suo brevetto e pertanto perde il diritto al rimborso.

Le Valutazioni Economiche Complete sui farmaci selezionati dal DoH per una stima successiva all'autorizzazione alla messa in commercio vengono condotte dall'Istituto Nazionale per l'eccellenza Clinica (*National Institute for Clinical Excellence*, NICE), un'agenzia pubblica istituita nell'aprile del 1999. Le valutazioni del NICE includono udienze con i produttori e terminano con la pubblicazione di una guida generale che può essere rivista periodicamente. Durante le udienze, i produttori possono fornire al NICE le proprie FEEs a supporto dei loro prodotti. Le guide pubblicate dal NICE sono vincolanti, cioè obbligano i medici che prescrivono i farmaci a seguire le indicazioni in esse contenute. In caso contrario, i medici sono tenuti a fornire spiegazioni motivate per le prescrizioni in contrasto con il contenuto delle guide [30].

10. Analisi Comparativa

La nostra analisi si è concentrata sulle procedure di prezzatura e rimborso dei farmaci *in-patent* in sette diversi Paesi europei con due tipi distinti di servizi sanitari:

- 1) Un servizio sanitario pubblico in Italia, Spagna e Regno Unito
- 2) Un sistema di assicurazione sanitaria in Belgio, Francia, Germania e Olanda

La tavola 1 riassume le principali caratteristiche della politica farmaceutica per i farmaci *in-patent* per Paese.

Analizzando la tavola si può desumere che gli unici sistemi in cui si applica una prezzatura libera sono la Germania e il Regno Unito, dove le più ampie regolamentazioni sono rappresentate rispettivamente da RP terapeutici e tetti per la profittabilità delle aziende. Negli altri cinque Paesi analizzati, la definizione dei prezzi è regolata principalmente sulla base di negoziazioni fra le autorità centrali e le aziende farmaceutiche per le quali il prezzo negli altri Paesi europei e il potenziale grado di innovazione connesso al farmaco sono in qualche modo degni di considerazione.

L'Olanda è l'unico Paese che, nel calcolo dei prezzi nazionali applica una formula esplicita che include i prezzi dei farmaci negli altri Paesi europei.

Inoltre l'Olanda, insieme al Belgio ed alla Francia, sono i soli Paesi nei quali i nuovi farmaci vengono classificati allo scopo di riconoscere il loro grado di innovazione terapeutica in fase di prezzatura e rimborso. L'Italia, invece, è l'unico Paese in cui i prezzi straordinari per i farmaci innovativi vengono regolati per legge, sebbene ancora non ci sia un segnale chiaro di come questi debbano essere decisi e gestiti nella pratica.

In Germania e in Olanda i farmaci simili possono essere raggruppati in insiemi, indipendentemente dalla scadenza del brevetto, per stabilire un RP terapeutico per il rimborso basato sui prezzi dei farmaci. Anche in Belgio, Italia e Spagna le autorità dichiarano di considerare i prodotti simili presenti sul mercato in fase di decisione del prezzo, tuttavia, in questi Paesi non c'è nessuna regola esplicita o formula applicata formalmente.

Prezzatura	Belgio	Francia	Germania	Italia	Olanda	Spagna	R. Unito
Prezzo deciso liberamente dai produttori		X	X				X
Decisione del prezzo basata su un confronto con i prezzi europei	X	X		X	X	X	
Adozione di un prezzo di riferimento terapeutico			X		X		
Richiesta di un prezzo straordinario da parte dei produttori	X			X	X		
Rimborsi							
Adozione di una lista positiva (prontuario)	X	X		X	X		
Adozione di una lista negativa			X			X	X
Differenti classi di rimborso	X	X			X	X	
Valutazioni Economiche							
Riconoscimento formale nella procedura di approvazione	X			X	X	X	
Direttive ufficiali emesse dalle autorità	X				X		X

In Belgio, Francia, Italia e Olanda i nuovi farmaci devono essere inclusi in un prontuario per essere rimborsati; in Germania, Spagna e Regno Unito il rimborso viene automaticamente concesso non appena il farmaco ottiene l'approvazione alla messa in commercio sebbene, in questi Paesi, i farmaci possano essere spostati in una lista negativa in un secondo momento.

Nei Paesi in cui si adotta un prontuario, le procedure di rimborso corrono parallele o coincidono con le procedure di decisione del prezzo. In Belgio, Francia, Olanda e Spagna sono ammessi differenti gradi di rimborso, mentre l'Italia è l'unico paese in cui tutti i farmaci ammessi al rimborso vengono rimborsati completamente.

Gli studi farmacoeconomici sono formalmente richiesti ai produttori che cercano di ottenere un prezzo straordinario solo in Belgio e Olanda dove, similmente al Regno Unito, le autorità hanno emesso direttive ufficiali sul modo di condurre le FEEs. Solo nel Regno Unito gli studi farmacoeconomici vengono condotti alle autorità; qui il NICE conduce Valutazioni Economiche Complete sui nuovi farmaci selezionati dal DoH dopo l'approvazione alla messa in commercio.

In Paesi come l'Italia e la Spagna le FEEs possono essere incorporate nei dossier presentati alle autorità sanitarie, ma non risultano essere né obbligatorie né chiaramente regolamentate. In questi Paesi le analisi di impatto sul bilancio (BI) sembrano giocare un ruolo maggiore, come anche in Francia.

11. Conclusioni

I sette Paesi presi in considerazione in questa analisi comparativa, come era da attendersi, sembrano essere molto diversi in termini di struttura ed organizzazione del proprio sistema farmaceutico. In molti casi queste differenze originano da ragioni storiche, cioè sono il risultato del peso che l'industria farmaceutica locale ha nel sistema economico nazionale. Ad esempio il PPRS sembra essere concepito a misura delle caratteristiche dell'industria farmaceutica britannica che, storicamente, ha sempre contribuito positivamente alla bilancia dei pagamenti nazionale. Per contro la debolezza delle aziende farmaceutiche in Paesi come l'Italia e la Spagna, probabilmente non ha mai incoraggiato i governi ad intraprendere politiche nazionali a loro sostegno.

Nonostante le differenze tra i sette sistemi, i problemi che essi si trovano ad affrontare tendono ad essere sempre più simili. Uno dei punti cruciali nella valutazione delle politiche farmaceutiche dei farmaci *in-patent* è stabilire le modalità di valutazione dell'innovazione farmaceutica. In generale i dati sull'approvazione dei nuovi farmaci sono scarsi e vengono forniti alle agenzie regolatorie direttamente dai produttori [31]. La maggior parte dei nuovi farmaci sono stati testati per periodi molto brevi, su campioni di pazienti relativamente limitati e secondo rigidissime regole di protocollo. I risultati basati su queste informazioni limitate, come ben noto, non possono essere confermate nella pratica; pertanto l'efficacia clinica deve essere rivalutata periodicamente, dopo la messa in commercio, alla luce delle prove derivanti dalla pratica clinica. La rivalutazione può portare a cambiamenti della prima decisione di prezzo e rimborso presa dall'autorità sanitaria. Sebbene in molti Paesi le autorità nazionali abbiano il compito di condurre queste revisioni periodicamente, è difficile dire se, e fino a che punto questo si realizzi nella pratica. La Francia sembra essere il Paese che maggiormente si impegna su questo fronte poiché le revisioni dei rimborsi sono esplicitamente permesse e poiché gli studi post-marketing finanziati dalle industrie vengono formalmente richiesti come parte delle negoziazioni fra le aziende e le autorità sanitarie in fase di discussione dei prezzi.

Al momento di decidere il grado di innovazione contenuto in un nuovo farmaco, un primo ragionevole passo potrebbe essere quello di dividere gli ingredienti attivi fra quelli indirizzati a patologie trascurate e quelli mirati a patologie che sono già state trattate con successo, offrendo quindi un più limitato guadagno terapeutico per definizione. Questa stima avrebbe comunque maggior senso nei Paesi che adottano delle liste positive o prontuari e che, pertanto, sono tenute a valutare i farmaci sin dall'ottenimento dell'approvazione alla messa in commercio.

Il Belgio, la Francia e l'Olanda classificano formalmente i nuovi farmaci per il rimborso secondo il grado di innovazione terapeutica, sebbene il sistema francese sia peculiare per ammettere un

grande numero di classi (cinque) che possono portare ad una classificazione discutibile, troppo aperta alla discrezione e di difficile gestione nella pratica.

Una soluzione ragionevole per premiare la vera innovazione potrebbe essere quella di ammettere un prezzo straordinario (PP) per ogni farmaco innovativo secondo il rispettivo rapporto costo-efficacia, come avviene in Belgio e in Olanda. La scelta britannica di far valutare il rapporto costo-efficacia da una istituzione pubblica è interessante ma troppo legata alla storia del sistema sanitario britannico e quindi difficilmente ripetibile altrove.

Si potrebbero anche tenere in considerazione i prezzi degli stessi prodotti in altri Paesi UE (ammesso che esistano) tuttavia, nel fare questo, le autorità dovrebbero tenere conto del fatto che alcuni Paesi non regolamentano nè negoziano i loro prezzi; questo è il motivo per cui le aziende farmaceutiche europee solitamente iniziano le procedure di approvazione in Germania e nel Regno Unito ed i prezzi tendono ad essere più alti in questi Paesi che altrove. Similmente, la decisione delle autorità olandesi di includere questi due Paesi fra i quattro usati come riferimento per i prezzi potrebbe risultare in un aumento dei prezzi sul mercato nazionali.

I nuovi farmaci con un modesto grado di miglioramento in termini di efficacia clinica potrebbero essere divisi in gruppi terapeutici e sottoposti ad un comune prezzo di riferimento, tenendo conto dei prezzi di prodotti con simili effetti terapeutici sul mercato nazionale [32] e nonostante la scadenza del brevetto, come accade in Germania e in Olanda. Sebbene non sia sempre facile stabilire la linea di demarcazione di un singolo gruppo questa soluzione, che garantisce la libertà formale sui prezzi alle aziende, dovrebbe, nel lungo periodo, scoraggiare il lancio di farmaci “me-too” facendo leva sulla competizione. Questo tipo di approccio duale in cui il miglioramento terapeutico ottenuto tramite farmaci innovativi viene premiato con prezzi straordinari mentre i farmaci con modesti guadagni terapeutici sarebbero soggetti a RP terapeutici potrebbe essere un compromesso per contrarre la spesa farmaceutica e, contemporaneamente, premiare le aziende che investono in ricerca ad alto rischio.

In conclusione, questo esercizio comparativo fornisce uno sguardo d'insieme delle politiche farmaceutiche adottate da sette Paesi UE per regolamentare i prezzi ed i rimborsi dei farmaci *in-patent*. Sebbene sia necessaria una ulteriore analisi per valutare i risultati di queste politiche nella pratica, crediamo che la lezione che possiamo trarre da questo studio possa contribuire ad una maggiore comprensione dei punti di forza e delle debolezze delle singole politiche nazionali in una prospettiva di armonizzazione europea.

Bibliografia

- [1] Mossialos E. Oliver: An overview of pharmaceutical policy in four countries: France, Germany, The Netherlands and the United Kingdom, International journal of Health Planning and Management 2005;20:291-306
- [2] Barton JH, Emmanuel EJ: The patent based pharmaceutical development process: rationale, problems and potential reforms. The Journal of the American Medical Association, 2005; 294(16):2075-82
- [3] Joppi R. Bertelè V. Garattini S., Disappointing Biotech, British Medical Journal, 2005; 331:895-7
- [4] Apolone G. Joppi R. Bertelè V. Garattini S., Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures, British Journal of Cancer 2005; 93:504-9
- [5] Vernon JA. Examining the link between price regulation and pharmaceutical R&D investment, Health Economics 2005; 14:1-16
- [6] Danzon PM, Wang YR, Wang L., The impact of price regulation on the launch delay of new drugs-evidence from 25 major markets in the 1990s, Health Economics 2005; 14(3):269-92
- [7] Taylor RS, Drummond MF, Salked G., Sullivan SD, Inclusion of cost-effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle, British Medical Journal 2004; 329(7472):972-5
- [8] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW, Methods for the economic evaluation of health care programmes, Oxford: Oxford Medical Publications; 1997
- [9] Trueman P., Drummond M., Hutton J., Developing guidance for budget impact analysis, Pharmacoeconomics 2001; 19(6):609-21
- [10] Shokkuert E., Van de Voorde C., Health care reform in Belgium, Health Economics 2005;14:S25-39
- [11] BESPE, A proposal for methodological guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals, Brussel: BESPE; 1995
- [12] De Pouvourville G., The influence of economic evaluation studies on decision making in France, IN: Eberhardt S., Stokloss C., Von der Schulenburg JMG, editors EUROMET 2004: the influence studies on health care decision making. Amsterdam IOS press, 2005
- [13] Giuliani G., Selke G., Garattini G., The german experience in reference pricing. Health Policy 1998;44:73-85
- [14] Puig-Junoy J. What is required to evaluate the impact of pharmaceutical reference pricing? Applied Health Economics and Health Policy, 2005;4(2):87-98
- [15] Stargardt T., Schreyogg J., Busse R., Pharmaceutical reference pricing in Germany: definition of therapeutic groups price setting through regression procedure and savings. Gesundheitwesen 2005;67:469-78
- [16] Krankenkassen claim reference price savings, SCRIP; February 23, 2006 (on line publication)
- [17] Anonymous, Five firms take German Krankenkassen to court over reference pricing, SCRIP

2004;3045:3

[18] Anonymous, German health ministry on controversial reference price move, *SCRIP* 2004;3010:4

[19] *35 Festbeträge für Arznei und Verbandmittel. Neugefasst durch Gvom 21.12.1992 (BGBl S 2266)

[20] Eberhardt S, von der Schulenburg JM, The influence of economic evaluation studies on decision making in Germany, In Eberhardt S, Stoklossa C, von der Schulenburg JMG, editors, *EUROMET 2004: the influence studies on health care decision-making*, Amsterdam: IOS press 2005

[21] Ghislandi S, Krulichova I, Garattini I, Pharmaceutical policy in Italy: towards a structural change ?, *Health Policy* 2005;72:53-63

[22] Giovanni F, Jommi C, The new pharmaceutical policy in Italy, *Health Policy* 1998;46(1):21-41

[23] Garattini L, De Compadri P, Clemente R, Cornago D, Economic evaluations in Italy: a review of the literature, *International Journal of Technology Assessment* 2003;19(4):685-97

[24] De Compadri P, Cornago D, Garattini L, The influence of economic evaluation studies on decision-making in Italy, in: Eberhardt S, Stoklossa C, von der Schulenburg JMG, editors, *EUROMET 2004: the influence studies on health care decision-making*, Amsterdam: IOS press 2005

[25] CVZ, College voor Zorgverzekeringen. Dutch guidelines for pharmacoeconomic research (report), Amstelveen 1999

[26] Koopmanschap MA, Rutten FFH, The influence of economic evaluation studies in decision-making in the Netherlands in: Eberhardt S, Stoklossa C, von der Schulenburg JMG, editors, *EUROMET 2004: the influence studies on health care decision-making*, Amsterdam: IOS press 2005

[27] Rovira J, Darbà J, Pharmaceutical pricing and reimbursement in Spain, *The European Journal of Health Economics* 2001;2(1):39-43

[28] Puig Junoy J, Incentives and pharmaceutical reimbursement reform in Spain, *Health Policy* 2004;67:149-65

[29] Antonanza F, The influence of economic evaluation studies in decision-making in Spain in: Eberhardt S, Stoklossa C, von der Schulenburg JMG, editors, *EUROMET 2004: the influence studies on health care decision-making*, Amsterdam: IOS press 2005

[30] Drummond M, Nixon J, Wilson P, The influence of economic evaluation studies in decision-making in the United Kingdom in: Eberhardt S, Stoklossa C, von der Schulenburg JMG, editors, *EUROMET 2004: the influence studies on health care decision-making*, Amsterdam: IOS press 2005

[31] Lundkvist J, Jonsson B, Rehnberg C, The cost and benefits of regulations for reimbursement of new drugs, *Health Policy* 2006;79(2-3):337-44

[32] Schneeweiss S, Reference drug programs: effectiveness and policy implications. *Health Policy* doi:10.1016/j.healthpol.2006.05.001. in press

