

Innovazione e regolazione del prezzo e del rimborso dei farmaci: un confronto tra Italia e gli altri principali Paesi europei

Claudio Jommi

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara e Cergas, Università Bocconi, Milano - Italy

Innovation and drugs price and reimbursement: a comparison between Italy and the other major EU countries

This paper aims at investigating (i) differences and commonalities of drugs Price and Reimbursement (P&R) criteria between Italy and the other major EU countries and (ii) comparative advantages, pitfalls and possible reforms of the Italian model. In the main EU countries P&R is converging towards a contractual model where therapeutic added value and economic impact are playing a crucial role. However there are still important differences across countries in the way added value is measured, the comparators are chosen and the economic impact is integrated with clinical evidence. Compared to the other systems the main advantages of the Italian model are (i) the explicit adoption of a multiple criteria approach, which has allowed a higher flexibility in P&R negotiation, and (ii) that managed market entry contracts have been often used to manage uncertainty at market launch. However, the assessment process is not transparent, innovativeness and premium price have never been explicitly integrated and price negotiation is strongly influenced by a budget silos approach. The former two pitfalls can be faced in the short-term, whereas giving up spending caps on drugs would require a longer-term political consensus.

Keywords: Price and reimbursement, Policy, Italy, Major EU countries

Introduzione

La contrazione della crescita economica, la presenza di risorse limitate e le politiche di consolidamento della spesa pubblica hanno generato una sempre maggiore attenzione dei pagatori di prestazioni e tecnologie sanitarie all'uso efficiente delle risorse (efficienza allocativa statica) e moltiplicato le iniziative di contenimento della spesa pubblica.

Con riferimento in particolare all'assistenza farmaceutica e ai principali Paesi UE, nel passato esistevano sistemi di regolazione dell'accesso al mercato rimborsato da soggetti pubblici (stato o assicurazioni sociali) molto differenziati tra Paesi. In alcuni Paesi (Germania e Regno Unito) non esisteva una lista di farmaci rimborsati (un farmaco era rimborsabile al momento dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, AIC, ammesso che non fosse inserito in una lista negativa che comprendeva normalmente farmaci senza obbligo di prescrizione), e i prezzi industriali erano liberi al lancio, anche se indirettamente regolati.

In altri Paesi (Francia e Italia) i prezzi erano amministrati, ovvero fissati dal pagatore sulla base di informazioni fornite dalle imprese e solitamente basati su una logica di remunerazione dei costi sostenuti dalle imprese (*cost-plus*).

Dalla seconda metà degli anni '90 l'accesso ai farmaci ha visto una graduale convergenza (anche se in tempi e con modalità diverse) verso sistemi di contrattazione dei prezzi di listino e di prezzi effettivamente pagati dal soggetto pubblico e una focalizzazione sulla coerenza tra impegno economico richiesto dai nuovi farmaci e valore (beneficio) aggiunto (logica *value-based*) (1).

Tale tendenza non significa che nel processo di contrattazione le istanze delle imprese non siano prese in considerazione. Nello specifico, le imprese hanno l'esigenza di produrre e commercializzare a un prezzo che consenta loro il recupero dei costi di Ricerca e Sviluppo (R&S), la cui stima, per quanto controversa, ha raggiunto valori superiori ai due miliardi di dollari (2) per molecola lanciata sul mercato, inclusi i costi dei fallimenti e il costo-opportunità di mancati investimenti alternativi e a remunerazione più immediata. Non essendo tali costi proporzionali alle dimensioni del mercato atteso, le imprese tendono a richiedere prezzi più elevati nel caso di farmaci destinati a un minore numero di pazienti. Infine, per evitare il commercio parallelo (presente sul mercato *retail*) e il *cross-reference pricing* (contrattazione dei prezzi da parte di un pagatore sulla base dei prezzi in altri Paesi), la casa-madre delle imprese multinazionali tende a imporre corridoi di prezzo di listino alle proprie filiali europee.

Accepted: September 1, 2015

Published online: September 24, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale
Largo Donegani 2
28100 Novara, Italy
claudio.jommi@uniupo.it

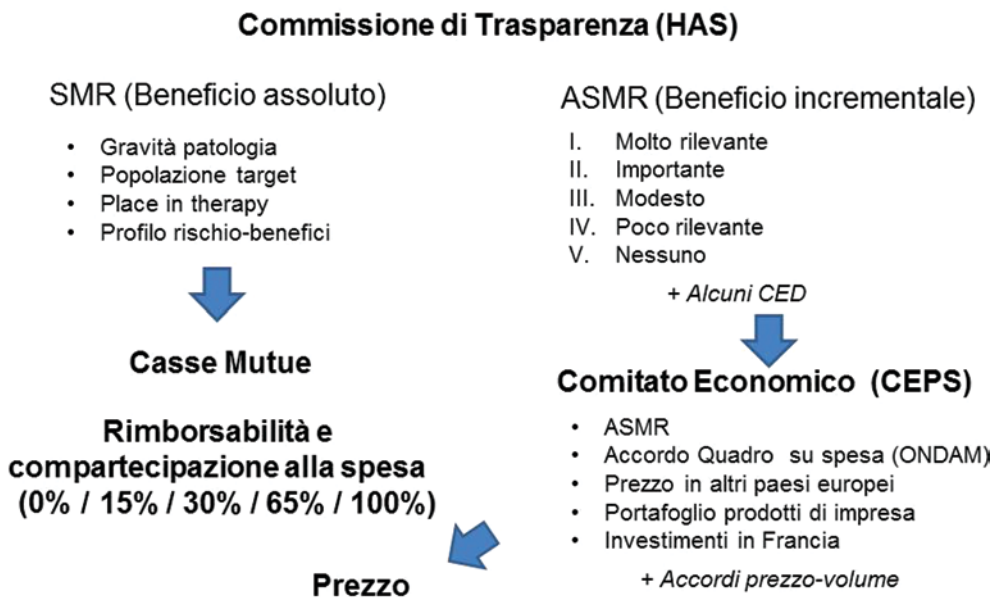


Fig. 1 - Il sistema di prezzo e rimborso dei farmaci in Francia. (Per gli acronimi, si rimanda al Glossario a fine articolo).

Per quanto nei modelli negoziali, a differenza dei sistemi di prezzo amministrato, la prima proposta di prezzo venga fatta dalle imprese, la logica *value-based* ha cominciato a imporsi nei processi negoziali. La rilevanza del target terapeutico, il posizionamento in terapia di un nuovo farmaco, la definizione del/i comparatore/i più appropriato/i, l'identificazione degli *endpoint* significativi (per il paziente o surrogati), la rilevanza del beneficio incrementale rispetto alle alternative disponibili sul mercato rappresentano fattori più o meno considerati in tutti i Paesi per decidere le condizioni di accesso (rimborsabilità e prezzo) dei farmaci. Si tratta peraltro degli elementi alla base del percorso di valutazione (e classificazione) del grado di innovatività già approvato a luglio 2007 dalla CTS (Commissione Tecnico-Scientifica) dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) (3) e dei fattori considerati dalle linee guida per la valutazione comparativa "rapida" di efficacia di un nuovo farmaco di EUnetHTA (4).

La rilevanza assunta dalla logica *value-based* ha però fatto emergere il problema dell'incertezza e incompletezza delle informazioni disponibili al momento dell'AIC e della conseguente opportunità, qualora tale incertezza/incompletezza sia rilevante, di stipulare accordi di rimborso condizionato alla raccolta di evidenze post-marketing. Tali accordi (*Managed Market Entry Agreements*, MMEA) (5) prevedono che l'effettivo rimborso/prezzo dipenda dalla valutazione post-marketing dell'impatto del farmaco sulla base di quanto negoziato tra impresa titolare dell'AIC e pagatore. La valutazione di impatto non avviene solo sulla base di indicatori di esito (contratti cosiddetti *outcome-based*), ma anche su dimensione di volumi/spesa (contratti *financial-based*). Gli accordi vengono poi classificati in funzione del fatto che l'impatto venga misurato sull'intera popolazione (*Coverage with Evidence Development*, CED, ovvero accordi di sviluppo di studi post-marketing per la valutazione dei dati di efficacia o di costo-efficacia *real-life*; tetti di spesa o accordi prezzo-volume o sconti nascosti) o sui singoli pazienti (*Payment for Performance*, P4P; tetti di spesa per paziente o condivisione dei costi sui primi cicli di terapia). Su tali accordi

esiste un'estesa letteratura, ripresa dal documento pubblicato dalla relativa *Task Force* dell'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research*, ISPOR (6).

L'obiettivo del presente contributo è analizzare, nel generale contesto di evoluzione dei sistemi di prezzo e rimborso, la regolazione di prezzo e rimborso nei principali Paesi UE e il posizionamento dell'Italia rispetto a tali Paesi, con il fine ultimo di tracciare alcune ipotesi di riforma del sistema italiano.

La negoziazione dei prezzi e del rimborso nei principali Paesi UE

Scopo del presente paragrafo è analizzare il sistema di accesso dei farmaci al mercato nei principali Paesi UE (Francia, Germania, Regno Unito), sintetizzando le principali evidenze di letteratura sugli effetti delle valutazioni (*assessment*) effettuate ai fini delle decisioni di prezzo e rimborso (*appraisal*).

La regolazione di prezzo e rimborso in Francia

In Francia la negoziazione di rimborso e prezzo avviene in due step distinti (Fig. 1).

Nel primo step il farmaco viene valutato (oltre che per la rilevanza della patologia e per la dimensione della popolazione target) per il suo rischio-beneficio assoluto (*Service Médical Rendu*, SMR) dalla *Commission de la transparence* dell'*Haute Autorité de Santé* (HAS), creata nel 2004. Tale valutazione rappresenta la base per la successiva decisione di rimborsabilità ed entità delle eventuali compartecipazioni richieste ai pazienti (fino al 65% del prezzo del farmaco), decisione presa dalle Casse Mutue francesi. Nel secondo step la stessa commissione valuta il valore terapeutico aggiunto (*Amélioration du Service Médical Rendu*, ASMR), che varia dal livello I (vantaggio terapeutico molto importante - per esempio, remissione definitiva della patologia) al livello V (nessun valore terapeutico aggiunto). La *Commission de la transparence* normalmente richiede



che il beneficio incrementale sia valutato rispetto al comparatore attivo (se esistente) utilizzato nello studio clinico o il farmaco più utilizzato nella pratica clinica e predilige evidenze su *endpoint* finali ma accetta anche evidenze su *endpoint* intermedi (eventi evitati) e surrogati, se validati clinicamente.

Il parametro ASMR viene preso poi in considerazione, tra altri aspetti, nella negoziazione dei prezzi gestita dal *Comité Économique des Produits de Santé*, CEPS. Nel caso sia presente un beneficio incrementale (livello I-III), viene applicato normalmente un premio di prezzo e, se il farmaco è a uso ospedaliero, viene previsto l'inserimento in una lista specifica che prevede il finanziamento retrospettivo *ad hoc* di tale farmaco sulla base di un fondo nazionale, e non nell'ambito delle tariffe previste per prestazioni ospedaliere, finanziamento che rappresenterebbe un vincolo importante all'accesso se i costi dei farmaci associati alla medesima tariffa ospedaliera fossero troppo elevati.

La negoziazione dei prezzi molto spesso si chiude con MMEA di tipo finanziario (accordi prezzo-volume), mentre più recentemente sono stati attivati accordi *outcome-based* di tipo CED (ad esempio, su risperidone, pioglitazone, rosiglitazone e omalizumab), che hanno previsto studi post-marketing finalizzati alla valutazione di dati di efficacia in *real-life* (riduzione del numero di ospedalizzazioni per risperidone; *durability* per i farmaci antidiabetici; riduzione delle riacutizzazioni asmatiche gravi per omalizumab).

I valori di beneficio assoluto (SMR) e beneficio incrementale (ASMR) vengono regolarmente pubblicati sul sito di HAS su documenti di sintesi (cosiddetti "Avis"). Questo consente di valutare il posizionamento di HAS rispetto al grado di innovazione terapeutica riconosciuta ai farmaci. Un'analisi sugli oncologici ha ad esempio evidenziato come più del 40% dei farmaci (e relativa indicazione) valutati non sia stato giudicato innovativo (ASMR IV-V) (7).

Nel 2012, con l'attivazione della *Commission Évaluation Économique et de Santé Publique* (CEESP) è stato introdotto l'obbligo di fornire evidenze di costo-efficacia per farmaci con livello di ASMR I-III e impatto rilevante sulla spesa farmaceutica (successivamente specificato in 20 milioni di Euro di fatturato). Gli effetti pratici di questo vincolo sul processo decisionale sono però molto limitati (8).

La regolazione di prezzo e rimborso in Germania

In Germania fino al 2011 le imprese erano libere di fissare il prezzo dei farmaci. Inoltre i farmaci venivano in gran parte rimborsati dal sistema delle Casse Mutue. Dal 2011 è stato introdotto l'obbligo (a eccezione dei farmaci orfani con fatturato inferiore ai 50 milioni di Euro) di fornire, una volta lanciato il prodotto sul mercato a prezzo libero, un dossier alla commissione G-BA (*der Gemeinsame Bundesausschuss* – Commissione Congiunta Federale), eventualmente coadiuvata, sotto il profilo tecnico (*pre-assessment*) dall'IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* - Istituto per la Qualità e l'Efficienza in Sanità) o da altre agenzie di *Technology Assessment*. Tale dossier prevede che venga (i) specificato il beneficio incrementale rispetto a un comparatore individuato da G-BA, con eventuale declinazione della valutazione per sottogruppi di pazienti, (ii) stimato il costo atteso della terapia e (iii) identificato il numero di pazienti

eleggibili al trattamento previsto. La scelta del comparatore è quindi effettuata da G-BA, anche se le imprese hanno la possibilità di interloquire con la stessa commissione per analizzare in anticipo quale potrebbe essere il comparatore utilizzato. Il valore aggiunto (qualora esista) viene di preferenza riferito a *endpoint* finali ed è la base per la successiva negoziazione di uno sconto di fornitura al sistema delle assicurazioni sociali. Se non viene rinvenuto valore aggiunto dal punto di vista terapeutico (graduato in tre categorie, dalla I - beneficio aggiunto notevole, alla III - beneficio aggiunto limitato, cui si aggiungono la categoria IV - valore aggiunto presente, ma non quantificabile, V - nessun valore aggiunto e VI - beneficio inferiore al comparatore), il farmaco potrebbe essere assoggettato al prezzo di riferimento applicato alla relativa classe terapeutica (la Germania è stata uno dei primi Paesi ad avere introdotto il prezzo di riferimento per classi terapeutiche). Qualora non si riesca a giungere a un accordo di prezzo entro il termine stabilito, è previsto un processo arbitrato per determinare il prezzo. Tale processo arbitrato prevede che vengano considerati (i) il prezzo medio ponderato del farmaco oggetto di negoziazione in 15 Paesi europei ed (ii) eventualmente le evidenze di costo-efficacia richieste a IQWiG.

In Germania gli accordi negoziali non hanno alcun ruolo nella fase di contrattazione degli sconti (a parte lo sconto stesso) e sono stati stipulati nel passato solo da alcune Casse Mutue (Fig. 2).

In letteratura, grazie alla pubblicazione degli *appraisal* associati ai farmaci, si possono rinvenire diversi contributi di sintesi dell'esperienza finora maturata in Germania. Alcuni contributi illustrano l'importante cambiamento introdotto dalla riforma sotto il profilo descrittivo (9). Altri hanno evidenziato il potenziale impatto delle valutazioni comparative sugli studi clinici finanziati dalle imprese (10). Un terzo studio (11) ha avuto per oggetto la valutazione di IQWiG e G-BA e i principali elementi di contrasto tra tali valutazioni. Un ulteriore contributo ha analizzato l'entità dello sconto sulle procedure concluse (compreso tra il 5% e il 70%) e la sua correlazione con il prezzo (12). Un ultimo recente *paper* ha evidenziato come, sui 104 farmaci valutati, circa il 45% non presenti beneficio incrementale e il 13% dei farmaci siano stati ritirati dal commercio a carico delle Casse Mutue a causa di uno sconto eccessivo richiesto all'industria (13).

La presenza di sistemi di *ranking* simili a quelli francesi ha consentito anche dei confronti sulla valutazione di beneficio incrementale tra G-BA e HAS. Tale confronto evidenzia una generale omogeneità nel *ranking* di valutazione del beneficio incrementale, con alcuni casi limitati di opinioni divergenti (11).

La regolazione di prezzo e rimborso nel Regno Unito

Nel Regno Unito non esiste una regolamentazione specifica dei prezzi, tuttora indirettamente governati attraverso il PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*). Tale schema prevede che le imprese si impegnino a rispettare un limite massimo di rendimento sul capitale investito (con un sistema di *payback* o abbattimento dei prezzi in caso di raggiungimento di tale target), sistema che ha spinto all'investimento sul territorio britannico per evitare di superare il target previsto. Al PPRS si aggiunge l'azione del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e del SMC (*Scottish Medicine Consortium*);

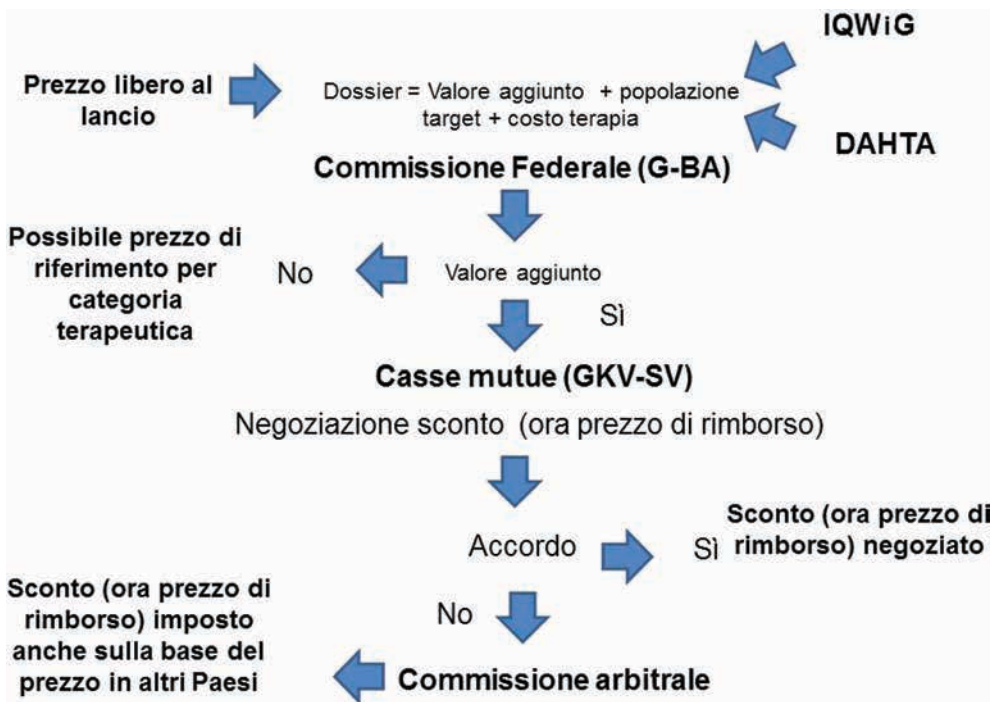


Fig. 2 - Il sistema di prezzo e rimborso dei farmaci in Germania. (Per gli acronimi, si rimanda al Glossario a fine articolo).

entrambi esprimono raccomandazioni vincolanti all'uso a carico del rispettivo *National Health Service*, sulla base del livello di costo-efficacia, rappresentato dal costo per QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*) guadagnato, il che comporta, per definizione, una valutazione del beneficio incrementale sul comparatore, definito in fase di *scoping* della valutazione. Non esiste un valore soglia esplicito al costo per QALY, anche se, osservando retrospettivamente le raccomandazioni del NICE, è stato possibile identificare un valore soglia, implicito nelle decisioni prese, di 20 mila/30 mila sterline per QALY.

L'uso del costo per QALY e dell'associato valore soglia, in presenza di prezzi particolarmente elevati dei farmaci con popolazione target limitata, nonché la valutazione della costo-efficacia nella prospettiva del *National Health Service* e dei *Personal Social Services*, che non consente di incorporare l'impatto del farmaco sui costi sociali evitati a carico del paziente e della famiglia, ha determinato nel tempo una riduzione del numero di raccomandazioni positive per l'indicazione autorizzata, soprattutto in ambito oncologico (14). Una recente indagine (15) ha evidenziato come più del 50% dei farmaci biotecnologici non siano stati raccomandati o siano stati raccomandati per una sottopopolazione ristretta.

Questo ha portato all'introduzione di numerosi strumenti di flessibilità (alcuni dei quali riconducibili alla categoria dei MMEA) per consentire di fatto la raccomandazione dei nuovi farmaci. Tra questi hanno assunto particolare rilevanza:

- i PAS (*Patient Access Scheme*), ovvero, nella maggior parte dei casi, sconti o tetti ai dosaggi rimborsati;
- valori-soglia più elevati per i farmaci *end-of-life*, ovvero indicati per pazienti con una bassa aspettativa di vita (e una dimostrazione di incremento di sopravvivenza di almeno tre mesi rispetto al comparatore e di target limitato di pazienti);

- la creazione di un fondo *ad hoc* che copre parzialmente i farmaci oncologici in attesa di raccomandazione o non raccomandati (*Cancer Drugs Fund*) (Fig. 3).

La pubblicazione dei documenti del NICE non solo è fonte informativa per analisi descrittive degli esiti del processo di valutazione (cfr. *supra*), ma anche elemento considerato da altri soggetti che, a vario titolo, svolgono attività di valutazione dei farmaci. Per quanto i criteri di valutazione dei benefici del NICE (ricondotti ai QALY) siano diversi da quelli francesi e tedeschi e i comparatori utilizzati non siano sempre gli stessi, esistono alcuni contributi che confrontano tali valutazioni. Nello studio di Drummond et al. sopra citato (7) viene, ad esempio, messo in evidenza come esista, con riferimento ai farmaci oncologici, una sostanziale correlazione tra livello di ASMR desunto dagli "Avis" e i QALY incrementali desunti dai relativi "Technology Appraisal".

Il posizionamento dell'Italia

Il sistema di negoziazione dei prezzi in Italia presenta più analogie con quello francese. Il prezzo è regolamentato e non libero al lancio come avviene nel Regno Unito e in Germania. I criteri più rilevanti utilizzati nel processo negoziale, definiti ancora dalla Delibera CIPE 3/2001, sono la rilevanza del target, la presenza di alternative terapeutiche e il beneficio incrementale su *endpoint* importanti. La valutazione di impatto economico è condizionata dalla presenza di tetti sulla spesa farmaceutica: la popolazione target, le quote di mercato previste e quelle dei prodotti concorrenti con i relativi costi unitari sono la parte economica più rilevante del dossier. In linea di principio l'analisi di costo-efficacia viene considerata utile per i "farmaci per malattie orfane e fortemente innovativi rispetto a quanto esistente", ma tale analisi non svolge ancora un ruolo rilevante: la

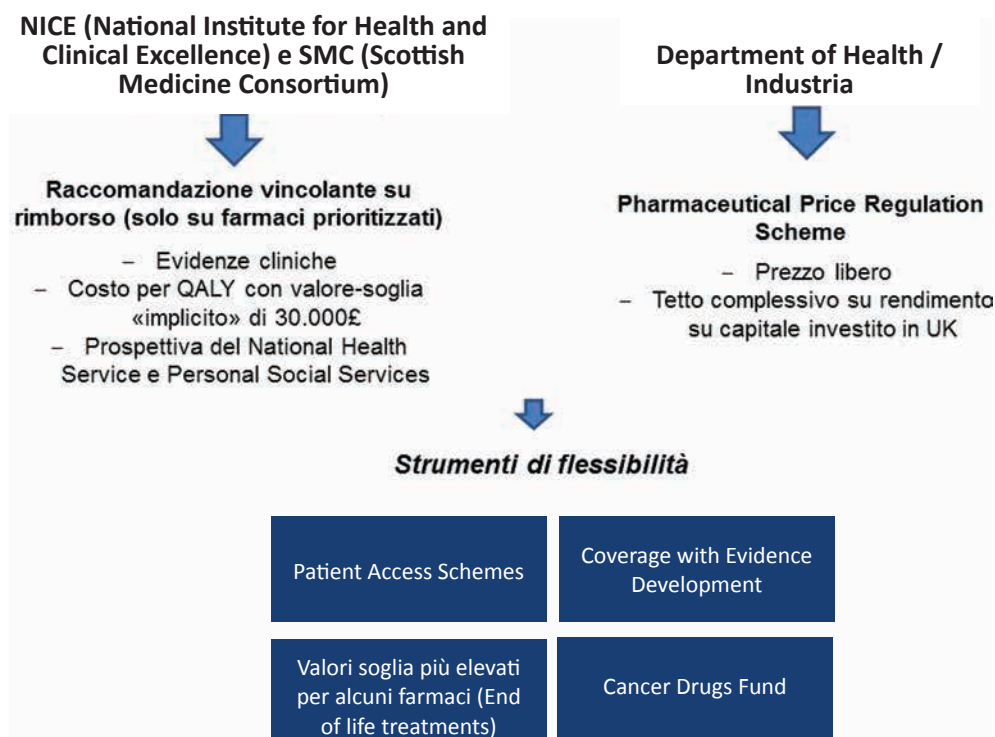


Fig. 3 - Il sistema di prezzo e rimborso dei farmaci nel Regno Unito. (Per gli acronimi, si rimanda al Glossario a fine articolo).

valutazione di impatto sulla spesa è quindi di fatto separata da quella del beneficio incrementale.

Esistono però degli importanti elementi che differenziano il sistema di accesso dei farmaci in Italia rispetto alla Francia.

In primo luogo AIFA è al contempo, attraverso le sue due commissioni (CTS e CPR – Comitato Prezzi-Rimborso), valutatore tecnico e negoziatore dei prezzi. Inoltre, la negoziazione di prezzo e rimborsabilità avviene simultaneamente e non in due step come in Francia (16).

Il *ranking* del beneficio incrementale (innovazione importante, moderata, modesta e potenziale), approvato a luglio 2007 da AIFA (3), non è mai stato collegato esplicitamente all'applicazione di un *premium-price*, ma ha avuto implicazioni di tipo essenzialmente regolatorio e di accesso al mercato, quali la mancata compartecipazione al *payback* in caso di sfondamento dei tetti sulla spesa farmaceutica, e l'accesso immediato ai mercati regionali. A questo si aggiunge che il percorso di valutazione del livello di innovatività non viene più formalmente richiesto nel dossier prezzo-rimborso per il riconoscimento dell'innovatività stessa. Ha assunto rilievo, ai sensi della Legge 190/2014, la semplice "etichetta" di farmaco innovativo per l'accesso a un fondo per tali farmaci introdotto nel 2015 cui si aggiunge, in applicazione della Legge 189/2012, il *label* di "farmaco di rilevante interesse terapeutico e sociale", per il quale è prevista la richiesta di una procedura accelerata (100 giorni) nella negoziazione di prezzo e rimborso.

Non esistono poi specifiche linee guida sulla scelta dell'eventuale comparatore da parte delle imprese nella sottomissione del dossier di prezzo e rimborso alla CTS e CPR dell'AIFA. Più in generale, per quanto la Delibera CIPE 3/2001 abbia rappresentato un documento di grande innovatività nel contesto europeo per la sua capacità di integrare diversi aspetti che caratterizzano il valore di un farmaco, il suo mancato aggior-

namento e, soprattutto, la sostanziale assenza di linee guida esplicite sugli aspetti più complessi (definizione del comparatore, rilevanza degli *endpoint* ecc.), ha aumentato il rischio di una sostanziale discrezionalità nelle modalità di sottomissione e analisi dei dossier.

Infine, non viene pubblicato alcun documento di *appraisal* ovvero di sintesi delle evidenze considerate a supporto della decisione presa (se non la Determina AIFA), che consentirebbe un confronto tra prezzo/costo incrementale e una valutazione del profilo comparativo di rischio/beneficio.

In Italia, poi, la negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso è molto spesso associata a MMEA, con un'estesa applicazione per i farmaci oncologici di accordi di P4P (definiti nella terminologia AIFA "Payment by result", "Risk sharing" e "Success fee"). Tali accordi hanno consentito alle imprese di mantenere i prezzi nominali dei nuovi farmaci oncologici a un livello accettabile per la casa madre e la possibilità per i farmaci a costo elevato di accedere al mercato con tassi di penetrazione, rispetto al target di mercato indicato in fase negoziale, più elevati rispetto ai farmaci senza accordi (17). Più in generale, oltre ai P4P, vi è una diffusa applicazione di accordi finanziari (tetti di spesa, sconti nascosti, sporadici accordi prezzo/volume), mentre non vi sono a oggi esempi particolarmente rilevanti di accordi di CED.

Un ultimo aspetto che influenza in modo determinante la negoziazione dei prezzi e del rimborso è la presenza di tetti sulla spesa farmaceutica. L'AIFA, infatti, pur essendo previsti meccanismi di *payback* in caso di sfondamenti dei tetti, è tenuta, ai sensi della sua legge istitutiva, a negoziare le condizioni di prezzo e rimborso considerando i vincoli generati dai tetti di spesa. È chiaro che la logica dei tetti di spesa specifici per fattori produttivi non consente di incorporare nella negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso gli effetti

TABELLA I - Gli elementi chiave della valutazione dei farmaci nei quattro principali Paesi UE. (Per gli acronimi, si rimanda al Glossario a fine articolo)

	Italia	Francia	Germania	UK
Ranking valore aggiunto	4 livelli (non più applicato)	5 livelli (ASMR)	6 livelli	No <i>ranking</i>
Endpoint	Tutti (<i>endpoint</i> finali preferiti)	Tutti (<i>endpoint</i> finali preferiti)	Finali	QALY
Comparatore/i	Proposto dall'impresa/ deciso da AIFA	Proposto dall'impresa/ deciso da HAS	Deciso da G-BA, dopo possibili contatti con le imprese	Deciso da NICE, dopo confronto con gli <i>stakeholder</i> , nella fase di <i>scoping</i>
Effetto del beneficio incrementale	<i>Innovazione importante e potenziale</i> Accesso immediato ai mercati regionali No compartecipazione al <i>payback</i> No sconto 5% + 5%	<i>ASMR I-III</i> Premium Price Fondo specifico per il finanziamento di farmaci usati in ambito ospedaliero	<i>Livello beneficio I-III</i> Sconto (taglio di prezzo) dipende, tra gli altri fattori, dal beneficio incrementale <i>Livello beneficio V-VI</i> Possibile applicazione del prezzo di riferimento su classi terapeutiche	Nessun effetto diretto Possibili raccomandazioni negative in caso di costo-efficacia sopra soglia (no rimborsabilità o rimborsabilità su popolazioni ristrette)
Costo-efficacia	Considerata utile per i farmaci per malattie orfane e fortemente innovativi	Introdotta per farmaci con ASMR I-III e a impatto rilevante sulla spesa, ma con un ruolo molto limitato	Preso in considerazione come uno dei criteri in caso di mancato accordo negoziale	Criterio chiave con valori soglia
MMEA	Accordi finanziari Accordi basati su <i>outcome (individual-based)</i>	Accordi finanziari (soprattutto prezzi/volume) Limitate esperienze di CED	-	Accordi finanziari (prevalenti) Accordi basati su <i>outcome (tendenzialmente population-based)</i>

che un farmaco ha su altre prestazioni sanitarie (costi evitati). Nessuno dei principali Paesi UE ha un tetto specifico sulla spesa farmaceutica: solo la Francia ha introdotto accordi nazionali che prevedono, nell'ambito di un quadro nazionale di riferimento per la crescita della spesa a carico delle casse mutue (*Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie, ONDAM*) un aumento target del mercato farmaceutico, all'interno del quale vengono negoziati accordi prezzo-volume.

La Tabella I illustra in termini comparativi gli elementi chiave delle politiche di accesso al mercato in Italia rispetto agli altri tre Paesi presi in considerazione.

Il modello italiano va cambiato?

Il sistema di negoziazione dei prezzi e di rimborso in Italia ha certamente degli aspetti positivi.

Il primo è rappresentato dall'effettiva applicazione della logica multidimensionale nella valutazione di un nuovo farmaco. La rigidità del modello inglese, generata da raccomandazioni basate su valori soglia alla costo-efficacia, ha prodotto poi l'esigenza di adottare strumenti di flessibilità per rendere accessibili farmaci con caratteristiche per le quali i valori soglia avrebbero comportato una sistematica raccomandazione negativa. L'applicazione di logiche multidimensionali ha consentito poi una gestione più flessibile dei processi negoziali.

Il secondo elemento è il ricorso ad accordi di rimborso condizionato alla risposta del paziente. L'Italia è stata ed

è tuttora uno dei principali Paesi in cui vengono applicati ad alcuni farmaci contratti di P4P, supportati sotto il profilo operativo dai Registri farmaco, inizialmente introdotti con l'obiettivo di favorire un uso appropriato del farmaco (attraverso l'individuazione esplicita dei pazienti candidati al trattamento) e successivo monitoraggio. Questo non solo ha consentito l'accesso a tali farmaci, che in assenza di tali accordi sarebbe stato messo a rischio dagli importanti costi di trattamento, ma ha comportato anche un'applicazione (almeno su dati *real-life*) di una logica sostanziale di *value-based reimbursement*, essendo i contratti in essere differenziati per indicazione.

Esistono però alcune importanti problematiche.

In primo luogo la negoziazione appare poco trasparente. Per quanto la trasparenza sia più sfidante per AIFA, in quanto deputata a valutare l'accettabilità di un prezzo sulla base, tra gli altri aspetti, del beneficio incrementale, sarebbe importante che l'AIFA rendesse pubblici dei dossier che esplicitino il razionale delle decisioni prese. Questo potrebbe favorire l'accesso dei farmaci ai prontuari regionali, che ancora oggi sono presenti nella maggior parte delle regioni (18) ed, eventualmente, ridurre l'intervento regionale su *place in therapy* e sequenze terapeutiche attraverso azioni di governo del comportamento prescrittivo. È importante sottolineare che anche in altri Paesi la trasparenza viene meno nel momento di negoziazione dei prezzi o di accordi di rimborso condizionato. Ma, almeno, in tali Paesi (facilitati dalla

circostanza che i soggetti che valutano sono diversi da quelli che prendono poi le decisioni di prezzo) vengono prodotti dei documenti che illustrano, in modo più o meno dettagliato, il rationale e i dati alla base delle valutazioni effettuate e, nel caso del NICE, delle decisioni prese.

In secondo luogo, è opportuno che venga introdotto un criterio univoco e il più possibile oggettivo di valutazione del valore terapeutico aggiunto (innovatività). A oggi il sistema è caratterizzato da un vuoto normativo (il vecchio percorso di valutazione del beneficio incrementale non è più presente) e si contano diverse definizioni di innovatività e di relative condizioni di accesso agevolate (immediato accesso ai mercati regionali, mancato pagamento del *payback* in caso di sfondamento del tetto di spesa, *fast track* teorico nel processo di approvazione delle condizioni di prezzo e rimborso). Inoltre l'innovatività non è mai stata esplicitamente collegata alla definizione di premi di prezzo per i nuovi farmaci, ma, appunto, a condizioni di accesso agevolate. Senza irrigidire troppo il sistema, sarebbe importante adottare un nuovo sistema di valutazione (ed eventuale *ranking*) di innovatività e che questo venga in qualche modo associato al premio di prezzo da garantire a farmaci innovativi.

La componente di impatto economico dovrebbe essere poi sistematicamente e opportunamente agganciata a quella clinica, anche con l'introduzione esplicita della costo-efficacia (e di *range* di valori soglia alla costo-efficacia), non ricadendo però nella rigidità inglese, che ha comportato la necessità di introdurre clausole di flessibilità: in altri termini, la costo-efficacia con eventuali *range* di valori soglia dovrebbe essere uno, ma non l'unico, dei criteri decisionali del rimborso e del prezzo. L'inclusione della costo-efficacia come uno dei criteri di valutazione per l'accesso richiede però un ripensamento sui tetti di spesa farmaceutica. Oltre a prevedere una semplificazione del contesto applicativo, attraverso ad esempio l'introduzione di un tetto unico e non di due separati sulla spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera, sarebbe utile pensare a un graduale superamento della logica dei tetti (o del tetto), almeno nella forma attuale di tetti agganciati alle risorse complessive del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Tale logica, infatti, pur essendo rassicurante per il controllo della spesa, anche perché agganciata a sistemi di *payback* in parte a carico della filiera – che peraltro stanno avendo importanti problematiche applicative – non consente di incorporare nella negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso gli effetti che un farmaco ha su altre prestazioni sanitarie (costi evitati).

Un ultimo aspetto riguarda i tempi di negoziazione del rimborso e del prezzo dei farmaci. Secondo l'ultima rilevazione dell'EFPIA (*European Federation of the Pharmaceutical Industry Associations*), i tempi medi di approvazione dei farmaci sono stati in Italia di quasi un anno, cui si aggiungono poi i tempi di accesso regionale (19). L'introduzione della Classe C (nn), che prevede l'accesso immediato e antecedente alla chiusura della negoziazione di prezzi e rimborsabilità, ma a carico del SSN solo nell'ambito di eventuali accordi con regioni, è stata criticata sotto il profilo dell'inefficacia applicativa (non viene infatti previsto un fondo *ad hoc* per le regioni) e dei riflessi sotto il profilo dell'equità nell'accesso. Il Patto per la Salute 2014-2016 ha previsto un suo graduale superamen-

to, essendo specificato il ritorno della contestualità tra AIC e definizione del regime di rimborsabilità. È chiaro che un più rapido processo di approvazione della rimborsabilità richiede (i) un ulteriore sforzo nella definizione di criteri standard di presentazione del dossier prezzo-rimborso e di trasparenza nei processi ed esiti della valutazione, (ii) la consapevolezza che una negoziazione rapida può comportare la mancata approvazione della rimborsabilità o la rimborsabilità a condizioni più restrittive (per esempio su sottopopolazioni) rispetto alle indicazioni registrate.

Si tratta di cambiamenti che vanno nella direzione non di uno stravolgimento del sistema di *governance* (a parte un auspicato riassetto strutturale dei tetti di spesa), ma di aggiustamenti che diano più trasparenza e stabilità al sistema stesso.

Glossario degli acronimi

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CED	Coverage with Evidence Development
CEESP	Commission Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CPR	Comitato Prezzi-Rimborso
CTS	Commissione Tecnico-Scientifica
EFPIA	European Federation of the Pharmaceutical Industry Associations
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss (Commissione Congiunta Federale)
GKV-SV	GKV-Spitzenverband (Associazione Nazionale delle Casse Mutue Tedesche)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Istituto per la Qualità e l'Efficienza in Sanità)
DAHTA	Datenbank presso DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Istituto Tedesco di Informazione e Documentazione Medica)
HAS	Haute Autorité de Santé
MIMEA	Managed Market Entry Agreements
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PAS	Patient Access Scheme
P&R	Prezzo e Rimborso
P4P	Payment for Performance
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
R&S	Ricerca e Sviluppo
SMC	Scottish Medicine Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SSN	Servizio Sanitario Nazionale

Disclosure

Financial support: The Open Access Publication was made possible by an unrestricted educational grant from MSD Italia.

Conflict of interest: The Author declares that he has no conflict of interest related to the content of this article.

Bibliografia

1. Jommi C. Value Based Pricing per i farmaci. In: De Vincenti C, Finocchi Ghersi A, Tardiola A (editors). *La Sanità in Italia: Organizzazione, governo, regolazione, mercato*. Bologna; Il Mulino, 2011.
2. Di Masi JA, Grabowski HG, Hansenn RW. Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs 2014. http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study (ultimo accesso 13 luglio 2015).
3. AIFA, Commissione Tecnico-Scientifica, Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci. Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per l'integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità 2007. http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf (ultimo accesso 13 luglio 2015).
4. EUnetHTA. The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals 2013. <http://www.eunethta.eu/eunethta-guidelines> (ultimo accesso 13 luglio 2015).
5. Jommi C. Accordi di managed market entry (risk-sharing): rationale e tendenze evolutive nel SSN (Managed market entry (risk-sharing) agreements: rationale and NHS future directions). *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2012;14 (Suppl 1):38-43.
6. Garrison LP, Towse A, Briggs A, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value Health*. 2013;16(5):703-19.
7. Drummond M, de Pouvourville G, Jones E, et al. A comparative analysis of two contrasting European approaches for rewarding the value added by drugs for cancer: England versus France. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(5):509-20.
8. Toumi M, Remuzat C, El Hammi E. Current process and future path for health economic assessment of pharmaceuticals in France. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2015; 3:27902.
9. Sundmacher L, Busse R. Structural changes in the German pharmaceutical market: price setting mechanisms based on the early benefit evaluation. *Health Policy*. 2013;109(3):263-9.
10. Götte D. Consequences of the German AMNOG for the identification of study objectives to demonstrate clinical efficacy and cost effectiveness of innovative drugs. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(6):274-80.
11. Ruof J, Schwartz FW, Schulenburg JM, Dintsios CM. Early benefit assessment (EBA) in Germany: analyzing decisions 18 months after introducing the new AMNOG legislation. *Eur J Health Econ*. 2014;15(6):577-89.
12. Jommi C, Dellamano L. Valutazione del beneficio incrementale e prezzo di cessione per i farmaci rimborsati: il caso dell'AMNOG tedesco. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2013;15 (Suppl.):25-33.
13. Fritze J. Early benefit assessment according to AMNOG: Recapitulation and update. *Psychopharmakotherapie*. 2015;22(1):47-58.
14. Mason AR, Drummond MF. Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1188-92.
15. Cesbio, Centro Studio sulle Biotecnologie e Settore Biotech. La diffusione dei farmaci biotecnologici, la loro costo-efficacia e i trend legati all'associazione farmaco-test per biomarker. 2015. <https://www.pharm.unipmn.it/it/ricerca/news/secondo-rapporto-cesbio> (ultimo accesso 13 Luglio 2015).
16. Jommi C, Minghetti P. Pharmaceutical Pricing Policies in Italy. In: Babar Z (editor). *Pharmaceutical Prices in the 21st Century*. London: Springer, 2015:131-51.
17. Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2081-7.
18. Jommi C, Costa E, Michelon A, et al. Multi-tier drugs assessment in a decentralised health care system. The Italian case-study. *Health Policy*. 2013;112(3):241-7.
19. EFPIA, Patients' W.A.I.T. Indicator - Report 2011. <http://www.efpia.eu/documents/33/64/Market-Access-Delays> (ultimo accesso 13 luglio 2015).