

Il Centro Studi si propone di avviare collaborazioni con istituzioni, associazioni e professionisti impegnati nel campo della salute per creare e promuovere spazi di confronto e di ricerca per la riorganizzazione e il rilancio del SSN attraverso la costituzione di Gruppi di Lavoro dedicati. In particolare, fornire un supporto metodologico per l'organizzazione e la realizzazione di interventi e progetti mirati a:

- migliorare gli interventi di prevenzione e accesso alle cure;*
- indirizzare le scelte politiche per la salute sulla base di interventi di documentata efficacia;*
- promuovere l'appropriatezza e la riduzione degli sprechi;*
- promuovere la salute delle persone con attenzione all'ambiente;*
- coinvolgere i cittadini e le comunità nelle scelte per la salute;*
- tutelare i fondamenti di universalità, uguaglianza ed equità del SSN pubblico;*
- evitare la deriva del SSN verso una sanità e un sistema sanitario privati.*

SOMMARIO 2024

Cliccando sul titolo è possibile arrivare all'articolo d'interesse.

- **HTA SUI FARMACI IN EUROPA: TEMPO DI VOLTARE PAGINA**
Livio Garattini, Marco Badinella Martini, Bruno Finazzi, Alessandro Nobili
- **PREZZI DEI FARMACI IN EUROPA: UNA PROPOSTA PER CAMBIARE RADICALMENTE DIREZIONE**
Livio Garattini, Paola De Compadri, Alessandro Nobili
- **DETERMINAZIONE DEI PREZZI DEI VACCINI E DEI FARMACI IN EUROPA: VALE LA PENA FARE UNA DISTINZIONE?**
Livio Garattini, Paola De Compadri, Alessandro Nobili
- **REGOLAMENTAZIONE PUBBLICA DELLE FARMACIE PRIVATE NELL'UNIONE EUROPEA: GIUNTA L'ORA DI UNA SOLUZIONE LOGICA PER LA DISTRIBUZIONE DEI FARMACI**
Livio Garattini, Paola de Compadri, Alessandro Nobili, Giuseppe Remuzzi
- **TERAPIE DI PREVENZIONE DEL VIRUS SINCIZIALE RESPIRATORIO PER NEONATI E ANZIANI: UNA SPECIFICA ARENA COMPETITIVA IN FASE DI ESPANSIONE**
Livio Garattini, Antonio Clavenna, Paola De Compadri, Alessandro Nobili
- **CARENZA DI ANTIBIOTICI IN EUROPA: UN'ALTRA QUESTIONE DI PREZZI?**
Livio Garattini, Bruno Finazzi, Antonino Mazzone, Paola De Compadri, Alessandro Nobili

SOMMARIO 2025

- **POLITICA DEL FARMACO IN EUROPA: GIUNTA L'ORA PER UNA SOLUZIONE COMUNE SENZA PREZZI?**
Livio Garattini, Antonino Mazzone, Paola De Compadri, Alessandro Nobili

HTA SUI FARMACI IN EUROPA: TEMPO DI VOLTARE PAGINA

Livio Garattini, Marco Badinella Martini, Bruno Finazzi, Alessandro Nobili

INTRODUZIONE

Nato negli Stati Uniti a fine anni settanta del secolo scorso per valutare le tecnologie più complesse in sanità¹, l'*Health Technology Assessment* (HTA) è ormai considerato da oltre vent'anni l'approccio più indicato da utilizzare per prendere decisioni in materia di prezzi e rimborsabilità dei farmaci nell'Unione Europea (UE). In questa sede, dopo un breve riassunto sull'attuale stato dell'arte dell'HTA, proviamo a fare il punto della situazione a livello europeo, per poi proporre una futura strategia alternativa di politica del farmaco nell'Unione Europea (UE).

HTA DEL FARMACO IN EUROPA

Dopo alcuni progetti iniziali supportati dalla Commissione Europea (CE) alla fine dello scorso millennio, il primo passo di rilievo a favore dell'HTA in Europa è stata la creazione nel 2006 di *EUnetHTA*, una rete assai ampia (attualmente costituita da 81 agenzie nazionali) e finanziata con un budget di notevole entità (complessivamente circa 20 milioni di euro).² Il risultato principale di *EUnetHTA* è stato fino ad oggi la creazione del modello di riferimento (c.d. *Core Model*) per la conduzione di analisi di HTA, la cui validità metodologica è stata formalmente riconosciuta dalla CE nel 2016.³ Tale modello è composto da nove domini disciplinari, classificabili in due sottogruppi: a) 4 componenti tecniche (incluse le implicazioni di sicurezza ed efficacia clinica delle terapie); b) 5 componenti multidisciplinari (implicazioni etiche, sociali, legali, economiche e organizzative delle terapie). Mentre la valutazione delle informazioni afferenti al primo sottoinsieme di domini non è di fatto influenzata da variazioni di

carattere locale, il secondo è invece molto condizionato da variabili nazionali, implicando quindi risultati di HTA potenzialmente assai diversi da un paese all'altro (come poi verrà successivamente sottolineato).

Di recente la CE ha pubblicato nel 2018 una proposta di regolamento dell'HTA appositamente dedicata ai prodotti farmaceutici,⁴ che è stata recepita dal Parlamento Europeo nel 2021 e dovrebbe entrare in vigore nel 2024.³ Tale regolamento implica una sola valutazione da condurre a livello europeo per il primo gruppo di domini, che dovrebbe portare per qualsiasi nuovo farmaco a un'unica classificazione clinica valida in tutti gli Stati membri, mentre ogni nazione UE rimarrebbe singolarmente responsabile per la valutazione del secondo gruppo di domini riferiti ai contesti nazionali.

DALLA TEORICA ALLA PRATICA

A prescindere dall'impatto effettivo dell'HTA sulla politica sanitaria e farmaceutica in Europa, il consenso sollevato fra gli esperti di sanità è stato comunque innegabilmente notevole. Il fattore di successo principale dell'HTA è probabilmente riconducibile al suo approccio multidisciplinare, che ha permesso di coinvolgere un'ampia gamma di esperti di varie discipline (epidemiologi, medici, farmacisti, economisti, sociologi, eticisti ecc.), spesso assai ben incentivati anche dai notevoli contributi finanziari ottenuti partecipando a progetti europei.⁵ Dal punto di vista dei contenuti, l'HTA può essere metaforicamente associato a una sorta di "croggiolo" di discipline varie, che fanno tutte parte degli "ingredienti della ricetta" a prescindere dal loro contributo reale ai risultati finali. Ad esempio, il contributo fornito all'HTA da etica e sociologia, due materie filosofiche in qualche misura sovrapponibili,⁶ è stato ampiamente analizzato in letteratura in numerosi articoli di carattere teorico, ma con riscontri assai scarsi nelle vere e proprie valutazioni di HTA condotte specificamente sui farmaci; forse ancora più irrilevante è risultato il contributo concreto fornito dalla giurisprudenza negli studi sui farmaci.⁷ La spiegazione più logica è che queste materie si riferiscono a tematiche molto generali in materia di HTA, motivo per cui la loro declinazione specifica su ogni singola tecnologia è assai improbabile (per non dire

superflua). Un esempio paradigmatico riferito alla materia legale è l'ampio dibattito teorico sollevato in letteratura dai conflitti di interesse dei soggetti che conducono analisi HTA sui farmaci, potenzialmente estendibili a tutti gli attori (pubblici o privati che siano) per qualsiasi terapia oggetto di studio.⁸

EFFICACIA RELATIVA

Concretamente, le due tipologie di analisi tecniche riconducibili all'HTA sono da sempre a) le REA (*Relative-Effectiveness Analyses*, analisi di efficacia relativa), fondate sul primo sottogruppo di domini; b) le CEA (*Cost-Effectiveness Analyses*, analisi costo-efficacia), che dovrebbero aggiungere alle REA le conseguenze economiche e organizzative. In particolare, le REA sui nuovi farmaci dovrebbero valutare il loro valore terapeutico aggiunto rispetto ai trattamenti già presenti sul mercato. Sebbene i *big data* ricavati dal *real world* vengano ampiamente citati e raccomandati nella letteratura HTA come fonte affidabile di informazioni, i risultati degli studi clinici randomizzati (*Randomized Clinical Trials*, RCT) rimangono tuttora lo standard di riferimento validato per condurre le REA, eventualmente affiancati da solide metanalisi per sintetizzarne i risultati. Peraltro, il ricorso a confronti indiretti di efficacia fra farmaci terapeuticamente sovrapponibili si rende inevitabilmente necessario quando non sono disponibili RCT *head-to-head*. Tale mancanza è diventata oramai sempre più frequente, in particolare nel campo delle terapie indicate per il trattamento di malattie potenzialmente letali (ad esempio, patologie tumorali) e/o per categorie di soggetti ad alto rischio (ad esempio, pazienti anziani, bambini e donne in gravidanza), a causa degli interrogativi etici sollevati dalla conduzione di RCT non appena vengono diffusi dati anche del tutto preliminari che suggeriscano un possibile effetto clinico positivo da parte dei nuovi farmaci rispetto a quelli già disponibili.

COSTO EFFICACIA

L'analisi dei costi, come già sottolineato influenzati in modo rilevante dalle caratteristiche nazionali dei vari sistemi sanitari, dovrebbe essere il principale valore aggiunto apportato dalle CEA nazionali alle future REA europee. Peraltro, in assenza di

solide evidenze cliniche ricavate da RCT nelle REA, anche le CEA non possono fare altro che fornire informazioni di dubbia utilità sui nuovi farmaci, aggiungendo in ultima analisi ulteriori stime previsionali assai incerte sulle future conseguenze economiche indotte, basate su assunzioni eterogenee e ipotesi inevitabilmente assai discrezionali.⁹ Come non bastasse, anche la conversione quantitativa dell'impatto sugli endpoint clinici in termini di qualità della vita (sempre più frequente nelle CEA) risulta un esercizio intuitivamente tanto ambizioso quanto opinabile; al di là del gioco di parole, quantificare un concetto astratto e multidimensionale come la qualità della vita non può che essere effettuato utilizzando scale inevitabilmente semplificate, per non dire grossolane. Infine, tornando agli aspetti economici, va sottolineato che differenti metodologie di valutazione dei costi possono condurre a stime assai diverse fra loro, quand'anche riferite esclusivamente ai costi dei servizi sanitari. Volendo citare come esempio concreto i costi delle prestazioni ospedaliere (la voce di spesa di gran lunga più rilevante in tutti i sistemi sanitari europei), nelle CEA tali valori sono spesso derivati per semplicità da tariffari DRG nazionali, stimati attraverso indagini territoriali assai limitate e saltuariamente aggiornate nella maggior parte delle nazioni UE (Italia inclusa). Ne consegue che qualsiasi risultato finale di una CEA dovrebbe essere valutato con molta cautela e tutti i dati utilizzati per condurla dovrebbero essere analizzati con grande attenzione, soprattutto negli studi di farmacoeconomia finanziati dalle aziende farmaceutiche con finalità (inevitabilmente) di marketing. D'altro canto, è anche doveroso riconoscere che tutti i limiti metodologici delle CEA sussistono anche quando le analisi vengono condotte dalle agenzie pubbliche,¹⁰ nel qual caso si aggiunge sistematicamente la variabile prezzi dei nuovi farmaci come ulteriore fonte di incertezza.¹¹

SCENARIO ALTERNATIVO DI POLITICA DEL FARMACO

Alla luce dello stato generale dell'arte tuttora molto incerto dell'HTA fin qui descritto, riteniamo sia giunta l'ora di trarre qualche insegnamento dall'esperienza fin qui maturata in una prospettiva europea di politica del farmaco. La priorità di gran lunga più importante è a nostro avviso quella di rivedere radicalmente il processo

attualmente adottato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per l'approvazione di nuovi farmaci, sempre più ristretto alle valutazioni dei dati di sicurezza e efficacia (assoluta) disponibili nelle prime fasi di sviluppo, come logica conseguenza della tendenza attuale ad accelerare il più possibile l'iter registrativo delle nuove terapie farmacologiche.¹² All'atto pratico, EMA richiede alle aziende farmaceutiche di condurre solamente RCT a basso rischio per la registrazione dei nuovi farmaci, di superiorità rispetto al placebo o di non inferiorità rispetto alle terapie già disponibili, posponendo l'eventuale conduzione di studi mirati a verificarne il valore aggiunto alla fase successiva all'approvazione all'immissione in commercio. In ultima analisi, questo approccio a monte di EMA genera necessariamente un notevole livello di incertezza a valle per le autorità nazionali (ad esempio, AIFA), portando come prevedibile conseguenza a decisioni in materia di rimborsabilità dei farmaci spesso difformi da un Paese all'altro.^{13,14} Piuttosto che istituire un'altra (presumibilmente altrettanto onerosa) agenzia europea per l'HTA sui farmaci, come raccomandato dalla CE,¹⁵ riteniamo sia molto più opportuno rendere più efficace (ed efficiente) l'operato di EMA, estendendo i suoi compiti attuali dalle semplici valutazioni preliminari di rischio-beneficio della sicurezza e dell'efficacia dei nuovi farmaci a quelle di efficacia relativa (eventuali studi post-marketing inclusi). Oltre a ridurre drasticamente la duplicazione delle procedure normative in tutte le nazioni della UE, e quindi a limitare sprechi di risorse umane e finanziarie a livello nazionale, l'estensione delle funzioni attuali di EMA eviterebbe a priori le problematiche di reciproco coordinamento generate dalla nascita di una nuova agenzia europea di HTA come quella prevista dalla CE, con conseguenti (e facilmente prevedibili) carichi burocratici di notevole entità. Una volta deciso quali farmaci siano ammissibili alla rimborsabilità nei paesi della UE in base alle REA condotte da EMA, la definizione dei prezzi a livello nazionale potrebbe essere drasticamente semplificata orientandosi verso procedure di budget, cioè standardizzando i costi unitari dei farmaci rimborsabili inclusi nelle stesse classi terapeutiche.¹⁶ Il passaggio epocale dalla fissazione di singoli prezzi (inevitabilmente) irrazionali per ciascun farmaco a quella di budget razionali per categorie terapeutiche consentirebbe alle agenzie farmaceutiche nazionali di evitare di condurre contrattazioni (inevitabilmente opache e discrezionali) con le aziende farmaceutiche,

per poi raggiungere accordi d'intesa dai risultati spesso assai modesti dal punto di vista dei singoli sistemi sanitari. Tale cambio di strategia permetterebbe di controllare la spesa farmaceutica pubblica di ogni nazione della UE in modo assai più efficace, consentendo anche a ciascun Paese di definire budget finanziari compatibili con la propria ricchezza interna e conseguente disponibilità economica in campo sanitario.

Concludendo, riteniamo che le nostre riflessioni in materia di HTA sui farmaci nella UE, orientate a modificarne radicalmente la politica attuale e le prospettive future, possano essere estese anche a realtà nazionali assai meno sviluppate di altri continenti, molte delle quali guardano sempre con grande attenzione alle politiche del farmaco adottate dalla UE. È giunta l'ora di fare chiarezza anche a livello mondiale sulla "storia infinita" dell'HTA, e non solamente in ambito farmaceutico. Un approccio purtroppo in grado di fornire risposte tanto promettenti quanto deludenti alle domande concrete legittimamente sollevate in tutte le nazioni del mondo in materia di sostenibilità della spesa farmaceutica e più in generale sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Banta D, Jonsson E. History of HTA: Introduction. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25Suppl 1:1-6.
2. Migliore A. Towards a regulation of HTA in Europe: the proposal from the European Commission. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(1):1-2.
3. Kissler A, Knieriemer J, Fasan A, et al. Towards compatibility of EUnetHTA JCA methodology and German HTA: a systematic comparison and recommendations from an industry perspective. *Eur J Health Econ*. 2021;10.1007/s10198-021-01400-2.
4. Kanavos P, Angelis A, Drummond M. An EU-wide approach to HTA: An irrelevant development or an opportunity not to be missed? *Eur J Health Econ*. 2019;20(3):329-32.
5. Padula A, Garattini L. Health technology assessment for pharmaceutical regulation in the European Union: do we need another body? *J R Soc Med*. 2020;113(1):12-5.
6. Otto I, Kahrass H, Mertz M. "Same same but different"? On the questionable but crucial differentiation between ethical and social aspects in health technology assessment. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2021;164:1-10.
7. Widrig, D, Tag B. HTA and its legal issues: a framework for identifying legal issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(6):587-94.
8. Csanádi M, Ozierański P, Löblová O, et al. Shedding light on the HTA consultancy market: Insights from Poland. *Health Policy*. 2019;123(12):1237-43.
9. Garattini L, Padula A. Dutch guidelines for economic evaluation: 'from good to better' in theory but further away from pharmaceuticals in practice? *J R Soc Med*. 2017;110(3):98-103.
10. Charlton V. NICE and Fair? Health Technology Assessment Policy Under the UK's National Institute for Health and Care Excellence, 1999-2018. *Health Care Anal* 2020; 28:193-227.
11. Vreman RA, Mantel-Teeuwisse AK, Hövels AM, et al. Differences in Health Technology Assessment Recommendations Among European Jurisdictions: The Role of Practice Variations. *Value Health*. 2020;23(1):10-16.
12. Curto A, van de Vooren K, Garattini L. Market approval for drugs in the EU: time to change direction? *Eur J Health Econ*. 2017;18(8):933-6.
13. Bloem LT, Vreman RA, Peeters NWL, et al. Associations between uncertainties identified by the European Medicines Agency and national decision making on reimbursement by HTA agencies. *Clin Transl Sci*. 2021;14(4):1566-77.
14. Kieslich K. Paradigms in operation: explaining pharmaceutical benefit assessment outcomes in England and Germany. *Health Econ Policy Law*. 2020;15(3):370-85.

-
15. Kolotourou K, Ermacora P, Grosvenor A. The evolution of European HTA and access to innovative medicines. *J Comp Eff Res.* 2019;8(5):275-8.
 16. Garattini L, Finazzi B, Mannucci PM. Pharmaceutical pricing in Europe: time to take the right direction. *Intern Emerg Med.* 2022;17(4):945-8.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".

PREZZI DEI FARMACI IN EUROPA: UNA PROPOSTA PER CAMBIARE RADICALMENTE DIREZIONE

Livio Garattini, Paola De Compadri, Alessandro Nobili

INTRODUZIONE

Un concetto base di economia è che un prezzo deriva dall'intersezione fra le curve di domanda e offerta in qualsiasi mercato. Tuttavia, esistono mercati particolari, nei quali i consumatori non pagano direttamente per i beni acquistati e i farmaci soggetti a prescrizione sono un esempio ben conosciuto in sanità. I farmaci sono in gran parte prescritti dai medici ai pazienti e finanziati principalmente attraverso la spesa pubblica in sistemi di welfare storicamente consolidati come quelli dei paesi dell'Europa occidentale. Coerentemente, gli schemi di regolamentazione dei prezzi sono stati a lungo una risposta politica razionale e utile per controllare la spesa farmaceutica pubblica dal lato della domanda.¹

Nel frattempo, l'industria farmaceutica è diventata prevalentemente privata e multinazionale dal lato dell'offerta, con l'obiettivo di ottenere prezzi in tutti i paesi elevati considerato come un fattore critico di successo cruciale per massimizzare i profitti a livello internazionale e spingere verso l'alto i valori di titoli e azioni.² Tuttavia, l'attuale periodo di austerità in materia di finanziamento pubblico ha reso le risorse finanziarie veramente scarse nella maggior parte delle nazioni Europee, inclusi i paesi a più alto reddito.

In questa sede, viene innanzitutto riassunto il quadro storico relativo alla definizione dei prezzi dei farmaci nei paesi Europei occidentali; successivamente vengono

sintetizzati i principali problemi attualmente dibattuti e infine viene proposto uno scenario radicalmente alternativo.

QUADRO STORICO

La regolamentazione dei prezzi dei farmaci presenta una lunga tradizione nell'ambito dei paesi Europei occidentali e negli ultimi decenni varie soluzioni sono state sperimentate.³ Nei primissimi tentativi in grandi paesi come Francia, Italia e Spagna la fissazione dei singoli prezzi si è basata sulle principali voci di costo sostenute dall'industria farmaceutica (cioè ricerca e sviluppo, commercializzazione e produzione). Questi schemi sono stati progressivamente abbandonati all'inizio dell'era delle multinazionali del farmaco, principalmente perché le stime nazionali di questi costi erano diventate troppo incerte. La delocalizzazione e la globalizzazione sono considerate fra le principali ragioni per cui anche lo Schema inglese per la Regolamentazione dei Prezzi Farmaceutici (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme, PPRS*) è oramai in crisi da anni, dal momento che questo schema si concentra sul controllo del livello di profitti nazionali di ogni azienda farmaceutica senza fissare direttamente i prezzi dei farmaci, contrariamente a quanto farebbe pensare il nome dello schema stesso.^{2,4}

Un approccio basato sul raggruppamento di farmaci simili per la fissazione dei prezzi fu per la prima volta introdotto in Germania alla fine degli anni '90, successivamente adottato in Olanda e attualmente applicato in varie forme in molte altre nazioni Europee (ad es. Italia e Spagna). Esso consiste nello stabilire lo stesso prezzo di riferimento per rimborsare prodotti considerati sovrapponibili sotto il profilo terapeutico e oggi giorno è basato principalmente sui valori dei prezzi all'estero di prodotti già commercializzati. Al di là della non sempre facile decisione di dove tracciare esattamente la linea di demarcazione che definisce un gruppo di riferimento per diversi principi attivi,¹ la diffusa applicazione della saggia strategia di raggruppare prodotti simili sotto uno stesso prezzo soffre oramai in modo crescente della

manca di trasparenza di molti prezzi dei farmaci a livello internazionale (vedi sotto).³

Un approccio molto diretto per sfruttare il potere di acquisto delle autorità sanitarie al fine di abbassare i prezzi è quello delle gare di acquisto competitive dei farmaci. Recentemente estese dai servizi ospedalieri all'assistenza territoriale in alcuni paesi (ad es. Germania e Olanda),⁵ le gare d'appalto devono essere progettate in modo tale che la concorrenza sui prezzi possa produrre i benefici attesi da parte delle autorità sanitarie. Di conseguenza, le aziende farmaceutiche dovrebbero essere abilitate a inserire nelle gare molti prodotti nei singoli lotti come condizione necessaria (ancorché non sufficiente). Tuttavia, a ostacolare le gare di appalto possono spesso sorgere due condizioni sfavorevoli strettamente connesse. Innanzitutto, è molto probabile che le aziende non aggiudicatrici sollevino questioni legali quando vengono messi all'asta grandi lotti e il giro di affari è rilevante. In particolare, il già citato problema di dove tracciare la linea di demarcazione per raggruppare farmaci simili è ulteriormente aggravato nell'ambito delle gare, con le aziende perdenti che molto spesso fanno ricorso per mancanza di solide evidenze scientifiche sulla reale equivalenza terapeutica di farmaci diversi.⁴ Ecco perché nella maggior parte dei paesi europei le gare di appalto pubbliche sono tuttora limitate principalmente ai farmaci a brevetto scaduto (e spesso addirittura a specifiche forme e dosaggi degli stessi). Una seconda strategia (commerciale) utilizzata dall'industria per limitare l'impatto economico negativo delle gare è quella di incentivare lo spostamento delle prescrizioni verso farmaci simili molto più costosi e non inseriti nei lotti di acquisto.³

Infine, un approccio potenziale (e complementare rispetto ai precedenti) per fissare i prezzi di farmaci nuovi e innovativi è quello di monetizzare il loro valore terapeutico aggiunto tramite modelli economici popolati con dati di efficacia di breve termine e stime di costi e risparmi di lungo periodo.⁶ Annunciato alcuni anni fa nel Regno Unito, la definizione dei prezzi basata sul presunto valore aggiunto terapeutico rappresenta una sorta di estensione dei criteri di rimborsabilità basati sull'HTA, con il prezzo del farmaco che diventa la variabile incognita nel modello economico. Conseguentemente, tale approccio soffre di tutti i limiti intrinseci delle analisi di HTA,⁷ ulteriormente

aggravati dalla necessità di fare riferimento a molte stime e assunzioni incerte nella prima fase di autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco.⁸

Attualmente la tendenza più diffusa in Europa per la fissazione dei prezzi dei farmaci è la negoziazione diretta con le singole aziende farmaceutiche.⁴ Molte autorità nazionali cercano di risparmiare sulla spesa farmaceutica negoziando limiti massimi di prezzi, tetti di spesa, payback e sconti confidenziali.⁹ Alcune piccole nazioni (ad es. Austria, Belgio, Lussemburgo e Olanda) hanno cercato addirittura di aumentare il proprio potere negoziale associandosi al fine di spuntare prezzi più vantaggiosi con le aziende farmaceutiche.¹⁰ Tuttavia, queste negoziazioni sono onerose dal punto di vista amministrativo, con risparmi che non è detto compensino necessariamente i costi aggiuntivi.¹¹ Inoltre, poiché qualsiasi negoziazione commerciale implica un certo livello di confidenzialità per poter essere efficace, queste strategie sono poco trasparenti per definizione e quindi risulta anche difficile valutare se i vari paesi sfruttano effettivamente i loro diversi poteri di acquisto.³ Infine, il ruolo assegnato fin dalla sua fondazione all'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA), limitato esclusivamente alle valutazioni di efficacia assoluta e sicurezza dei nuovi farmaci, non consente alle autorità nazionali di avere a disposizione informazioni sufficientemente credibili sui loro benefici terapeutici addizionali ai fini delle negoziazioni.¹²

CRITICITÀ

La spesa farmaceutica è tuttora determinata dal prodotto di quantità consumate e prezzi. Mentre ad oggi le prime sono più semplici da monitorare e da valutare da parte delle autorità sanitarie grazie ai grandi database amministrativi moderni,¹³ i secondi sono sempre più fuori controllo in una situazione di fallimento del mercato come quella dei farmaci.⁵ Quando i prezzi della maggioranza dei prodotti di un mercato vengono fissati tramite decisioni inevitabilmente arbitrarie, la conseguenza finale è una distorsione dei prezzi relativi e un'allocazione irrazionale delle risorse finanziarie.¹⁴ Questo è quanto accade oggi per i farmaci nei paesi occidentali Europei. Dal lato della domanda, l'obiettivo principale delle autorità sanitarie è l'accesso universale ai

farmaci essenziali, possibilmente con un rapido accesso anche per quelli nuovi e innovativi.¹⁰ Dal lato dell'offerta, l'obiettivo logicamente perseguito dall'industria farmaceutica è quello di massimizzare i propri fatturati al fine di garantirsi ritorni elevati sugli investimenti,¹⁵ spuntando se possibile prezzi simili in tutte le nazioni al fine di scoraggiare le importazioni parallele dei propri farmaci.¹⁰

I promotori dell'industria farmaceutica sostengono la necessità di ottenere prezzi elevati per supportare le ingenti spese richieste dalla ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci.¹⁶ Al contrario, gli osservatori critici sostengono che gli attuali (alti) profitti del settore non possono essere ancora a lungo giustificati, poiché troppi nuovi farmaci sono oramai lanciati a prezzi così elevati da risultare economicamente insostenibili anche nelle nazioni più ricche.¹⁷ In generale, l'argomento a favore dell'industria appare attualmente più difficile da sostenere a causa del progressivo spostamento da parte delle grandi multinazionali dallo sviluppo interno di nuovi farmaci alla loro acquisizione da piccole *start-up* innovative.^{10,18} Questa strategia sposta anche il rischio dell'innovazione dall'industria farmaceutica agli investitori pubblici e privati che supportano la ricerca di base.³

UNA PROPOSTA ALTERNATIVA

Qui di seguito viene articolata una proposta generale per ripristinare un equilibrio ragionevole fra gli obiettivi di equità sociale delle autorità sanitarie e gli incentivi ai profitti privati dell'industria farmaceutica in Europa, spostando il ragionamento dalla fissazione dei prezzi alla definizione di budget di spesa.

Innanzitutto, le funzioni regolatorie di EMA dovrebbero essere ampliate ben al di là di quelle attuali, circoscritte alla valutazione preliminare dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi farmaci, estendendole anche alla valutazione del loro valore terapeutico aggiunto rispetto alle terapie già esistenti. Di conseguenza, EMA dovrebbe richiedere alle aziende farmaceutiche di produrre dimostrazioni di efficacia comparativa per i nuovi farmaci, così contribuendo a rendere le politiche nazionali di rimborsabilità più razionali e omogenee.

Dopo avere deciso quali farmaci siano meritevoli di essere rimborsabili esclusivamente in base alla loro efficacia, la definizione dei prezzi potrebbe essere drasticamente semplificata standardizzando i costi unitari di tutti i farmaci rimborsabili, classificati in un numero limitato di classi terapeutiche in base alle loro indicazioni. Per evitare qualsiasi shock finanziario iniziale, il primo budget annuale di ogni classe terapeutica potrebbe coincidere con la spesa storica dell'anno precedente. Negli anni successivi potrebbero essere effettuate lievi modifiche dei budget annuali tenendo conto dei futuri tassi di inflazione/deflazione. I farmaci rimborsabili potrebbero essere sotto-classificati in base alla protezione brevettuale (presente o assente), il solo criterio che può essere oggettivamente applicato per differenziare i costi unitari dei farmaci per classe terapeutica, ovviamente più elevati nel caso dei farmaci ancora coperti da brevetto. Infine, le autorità nazionali potrebbero rimborsare le aziende farmaceutiche per tutte le dosi giornaliere prescritte su base mensile e i loro costi unitari per classe terapeutica potrebbero essere modificati nel corso dell'anno solare per rispettare i budget di spesa iniziali qualora le quantità consumate tendessero a variare in modo sostanziale rispetto a quelle previste.

Concludendo, i prezzi dei farmaci sono oramai diventati finanziariamente insostenibili anche per i paesi Europei più ricchi.¹⁹ All'obiezione sollevata da parte dei sostenitori dell'industria farmaceutica che le autorità sanitarie possono alternativamente risparmiare ingenti somme di denaro attraverso revisioni di spesa operate su altri servizi sanitari,¹⁰ si può ragionevolmente controbattere che gli eventuali sprechi in altre tipologie di spesa sanitaria non giustificano di per sé stessi gli elevati profitti delle aziende farmaceutiche. In generale, mentre l'industria farmaceutica è sempre assai rapida a adattarsi ai nuovi scenari di mercato, le autorità sanitarie hanno tuttora grandi difficoltà a contrastare le varie strategie di marketing ideate dalle aziende e appare oramai evidente che politiche storiche e sensate come gli schemi dei prezzi di riferimento e le gare di acquisto non sono più sufficienti a mantenere sotto controllo la spesa farmaceutica. Il rationale sottostante la nostra proposta è quello di smetterla di fissare prezzi arbitrari in un contesto di fallimento del mercato come quello farmaceutico. Assumendo che tutti i farmaci rimborsabili siano egualmente essenziali per la salute della popolazione, ci domandiamo se non sia giunta l'ora di dare priorità alla definizione di budget razionali piuttosto che continuare sulla via della fissazione di prezzi irrazionali.

BIBLIOGRAFIA

1. Garattini L, Padula A. Pharmaceutical pricing conundrum: time to get rid of it? *Eur J Health Econ* 2018; 19(8): 1035–8.
2. Balderrama F, Schwartz LJ, Longo CJ. When are pharmaceuticals priced fairly? An alternative risk-sharing model for pharmaceutical pricing. *Health Care Anal* 2020; 28(2): 121–36.
3. Vogler S, Paris V, Panteli D. Ensuring access to medicines: how to redesign pricing, reimbursement and procurement? [Internet]. In: Richardson E, Palm W, Mossialos E (eds) *European Observatory on Health Systems and Policies*, Copenhagen (Denmark), 2018.
4. Rodwin MA. Common pharmaceutical price and cost controls in the United Kingdom, France, and Germany: Lessons for the United States. *Int J Health Serv* 2021; 51(3): 379–91.
5. Garattini L, Padula A. Competition in pharmaceuticals: more product-than price-oriented? *Eur J Health Econ* 2018; 19(1): 1–4.
6. Padula A, Garattini L. Health technology assessment for pharmaceutical regulation in the European Union: do we need another body? *J R Soc Med* 2020; 113(1): 12–5.
7. Garattini L, Padula A. Dutch guidelines for economic evaluation: “from good to better” in theory but further away from pharmaceuticals in practice? *J R Soc Med* 2017; 110(3): 98–103.
8. Brooks E, Geyer R. Can a medical need clause help manage the growing costs of prescription drugs in the EU? *Health Econ Policy Law* 2016; 11(2): 179–92.
9. Moyer-Holz D, Vogler S. Comparison of prices and affordability of cancer medicines in 16 Countries in Europe and Latin America. *Appl Health Econ Health Policy* 2022; 20(1): 67-77.
10. Van der Gronde TV, Uyl-de Groot CA, Pieters T. Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: a systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. *PLoS ONE* 2017; 12(8): e0182613.
11. Garattini L, Curto A. Performance-based agreements in Italy: “trendy outcomes” or mere illusions? *Pharmacoconomics* 2016; 34(10): 967–9.
12. Curto A, van de Vooren K, Garattini L. Market approval for drugs in the EU: time to change direction? *Eur J Health Econ* 2017; 18(8): 933–6.
13. Garattini L, Padula A. “Appropriateness” in Italy: a “magic word” in pharmaceuticals? *Appl Health Econ Health Policy* 2017; 15(1): 1–3.
14. Frakt AB, Chernew ME. The importance of relative prices in health care spending. *JAMA* 2018; 319(5): 441–2.

-
15. Reinhardt U. Probing our moral values in health care: the pricing of specialty drugs. *JAMA* 2015; 314(10): 981–2.
 16. Shaikh M, Del Giudice P, Kourouklis D. Revisiting the relationship between price regulation and pharmaceutical R&D investment. *Appl Health Econ Health Policy* 2021; 19(2): 217–29.
 17. Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 2016; 389(10067): 403–76
 18. Moors EH, Cohen AF, Schellekens H. Towards a sustainable system of drug development. *Drug Discov Today* 2014; 19(11): 1711–20.
 19. Morgan SG, Bathula HS, Moon S. Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ* 2020; 368: l4627.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".

DETERMINAZIONE DEI PREZZI DEI VACCINI E DEI FARMACI IN EUROPA: VALE LA PENA FARE UNA DISTINZIONE?

Livio Garattini, Paola De Compadri, Alessandro Nobili

INTRODUZIONE

La pandemia da Covid-19 ha recentemente riportato in evidenza l'importanza vitale dei vaccini, prodotti per cui l'Europa è ancora leader mondiale sia a livello di sviluppo che di produzione.¹ Sebbene i vaccini siano considerati dei farmaci dal punto di vista regolatorio, esistono sostanziali differenze fra i vaccini e gli altri prodotti farmaceutici in termini sia sanitari che economici.

In questa sede vengono confrontati i vaccini con i farmaci, utilizzando una sorta di 'schema 6P', in cui abbiamo aggiunto *Patient* e *Patent* (brevetto) al ben noto schema di marketing 4P (*Product, Place, Promotion, Price*),² al fine di mettere in luce le principali differenze esistenti tra i due tipi di prodotti. L'obiettivo finale è quello di suggerire una proposta originale per fissare i prezzi dei vaccini nei paesi Europei.

ANALISI COMPARATIVA

Patient

I farmaci sono comunemente somministrati ai pazienti, cioè a soggetti malati che necessitano di un trattamento a prescindere dalla gravità dei loro problemi di salute. Molti farmaci possono coesistere nella stessa classe terapeutica perché ciascuno di essi può indurre effetti diversi in specifici sotto-gruppi di pazienti.

Diversamente, i vaccini vengono somministrati a individui altrimenti sani, al fine di prevenire le stesse malattie per tutti. Laddove sono raggiunti elevati livelli di copertura, anche i soggetti non vaccinati possono indirettamente beneficiare delle vaccinazioni, riducendosi il rischio di trasmissione e circolazione degli agenti patogeni grazie al cosiddetto ‘effetto gregge’.³ Pertanto, i benefici sociali dei vaccini possono andare al di là di quelli arrecati ai singoli individui.⁴ D’altro canto, dal momento che i vaccini possono causare un (piccolo) rischio di effetti collaterali rilevanti in individui sani (spesso neonati e bambini) non affetti dalle patologie da prevenire, essi possono essere oggetto di scetticismo nella gente più di quanto non lo siano i farmaci.⁴ Ciò può favorire l’insorgenza di campagne denigratorie contro i vaccini, condotte dai c.d. movimenti ‘no-vax’, soprattutto nei paesi altamente sviluppati che non hanno sperimentato pandemie per decenni prima di quella da Covid-19.

Patent

I brevetti sono considerati una variabile di successo fondamentale per massimizzare i ritorni finanziari sugli investimenti in ricerca nei farmaci, ivi inclusi quelli successivi alla prima invenzione per cui viene loro riconosciuta una copertura brevettuale, che costituiscono un argomento aspramente dibattuto nell’ambito della letteratura farmaceutica.⁵ Infatti, con l’obiettivo di salvaguardare il fatturato dei propri farmaci anche a brevetto scaduto, le aziende farmaceutiche ricorrono spesso a brevetti secondari per prolungarne drasticamente la protezione brevettuale (le c.d. strategie ‘sempreverdi’). I brevetti secondari sui farmaci sono solitamente richiesti per nuove indicazioni e per farmaci simili (c.d. *me-too drugs*). Oltre ai brevetti sui prodotti, i farmaci biologici complessi come i recenti anticorpi monoclonali (mABs) possono essere ulteriormente protetti per le fasi del processo produttivo che influenzano il loro meccanismo d’azione finale.⁶

Diversamente, i brevetti sono meno rilevanti per i vaccini, in quanto vengono sfruttati principalmente per proteggere i processi di produzione piuttosto che i componenti del vaccino.⁷ Infatti i brevetti sui prodotti non possono impedire ad altre aziende di utilizzare ceppi diversi per fornire vaccini concorrenziali.⁴ Dal momento che ad oggi i vaccini disponibili sono ancora prevalentemente agenti biologici (in attesa degli imminenti

vaccini sintetici basati su RNA/DNA), i loro risultati possono variare molto in funzione della variabilità biologica delle materie prime e delle fasi previste per i processi di purificazione;⁸ quindi, i brevetti sui processi produttivi possono aiutare a prolungare i loro cicli di vita commerciali.

Product

Ricerca e promozione sono da sempre le voci di costo principali per lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci, mentre i costi di produzione non rappresentano quasi mai una componente rilevante dei costi totali; non fanno eccezione nemmeno i mABs di ultima generazione dai prezzi stellari.⁹ In generale, risulta comunque difficile stimare le singole voci di costo per ciascun prodotto in un settore industriale orientato alla ricerca come quello dei farmaci.

All'opposto, i costi di produzione costituiscono la voce di costo principale per i vaccini, prodotti che possono presentare variabilità da un lotto all'altro e modifiche sostanziali nei processi di produzione che richiedono analisi approfondite per confermarne la bioequivalenza anche dopo l'immissione in commercio.⁸ I vaccini richiedono produzioni su ampia scala che hanno tradizionalmente scoraggiato il lancio di vaccini fuori brevetto e *me too*.⁴ Gli elevati costi fissi di produzione sono distribuiti su molte dosi e risultano abbastanza semplici da attribuire a ciascun tipo di vaccino dato il loro numero limitato. Le tendenze più recenti nel settore sono state il lancio dei vaccini combinati, che includono più di un antigene per ridurre i processi di somministrazione, e l'utilizzo di nuovi adiuvanti per potenziare le risposte immunitarie e/o risparmiare sul numero di dosi necessarie.¹⁰

Place

I medici di famiglia sono tradizionalmente i principali prescrittori di farmaci. Sebbene la prescrizione di un numero crescente di nuovi e costosi agenti (ad esempio, i mABs) venga oramai limitata agli ambiti ospedalieri o specialistici in molti paesi Europei,¹¹ comunque la maggior parte dei farmaci rimborsabili sono tuttora prescritti dai medici di famiglia e successivamente dispensati tramite le farmacie territoriali.

In modo piuttosto differenziato, la distribuzione dei vaccini risulta più disomogenea fra i Paesi Europei, variando molto in relazione al tipo di sistema sanitario (ad esempio, Beveridgiani in Italia e nel Regno Unito, Bismarckiani in Francia e Germania) e all'assetto nazionale nell'ambito dello stesso tipo. Ad esempio, da noi i vaccini raccomandati per i bambini vengono somministrati nei distretti sanitari locali dagli igienisti pubblici e quelli per adulti anche dai medici di famiglia nei loro ambulatori,¹² mentre nel Regno Unito quasi tutti i vaccini sono erogati soprattutto nelle strutture della medicina generale di gruppo. Dal momento che la maggior parte dei vaccini sono tuttora disponibili in forma iniettabile, un problema comune in qualsiasi nazione è quello dello stoccaggio e della preparazione.¹⁰ Per tale motivo, oltre che per ridurre il sovraffollamento per le iniezioni nelle strutture sanitarie, i vaccini combinati sono ben accolti, in quanto contribuiscono a contenere i costi di stoccaggio e spedizione.¹³

Promotion

In una tipica situazione di 'fallimento del mercato' come quella del settore farmaceutico, i medici (che svolgono il ruolo di agenti dei loro pazienti) colmano il gap informativo dei pazienti in medicina e prendono per loro conto le decisioni finali su quanti e quali farmaci prescrivere fra quelli disponibili sul mercato.¹⁴ Di conseguenza, in quanto prescrittori, i medici sono convenzionalmente il target principale di marketing delle aziende farmaceutiche e le strategie aggressive di queste ultime possono sollevare conflitti di interesse finanziari che spesso inducono un consumo eccessivo di farmaci e a volte addirittura fenomeni di corruzione fra i prescrittori.¹⁵

Al contrario, i vaccini non richiedono solitamente una promozione intensiva da parte dell'industria. Le campagne per raggiungere elevati tassi di copertura sono principalmente un compito delle autorità sanitarie, seppure le aziende siano ovviamente interessate a cercare di sostenerle. Le attività possono consistere in training specifici per i professionisti sanitari e campagne di informazione per i pazienti, salvo nel caso in cui le vaccinazioni siano obbligatorie per legge; peraltro, oggi la regola è che l'obbligatorietà vaccinale è una regola sempre più rara nei paesi Europei.¹² I risultati finali sono sostanzialmente influenzati dalla percezione pubblica del valore dei vaccini,¹ con i singoli

medici che possono giocare un ruolo importante nell'influenzare gli individui restii a farsi vaccinare.¹⁶

Price

I prezzi dei nuovi farmaci sono drasticamente aumentati in tutta Europa nell'ultimo decennio, rendendo la spesa farmaceutica in qualche modo insostenibile anche nelle nazioni occidentali più ricche. I più recenti e ambiziosi schemi di prezzo (ad esempio, il *value-based pricing* e gli *outcome-based agreements*) hanno mostrato limiti intrinseci nonostante la loro impostazione apparentemente molto scientifica,¹⁷ mentre strategie molto più consolidate come i prezzi di riferimento e le gare d'acquisto competitive non sembrano oramai essere più di per sé sufficienti ad arrestare il vertiginoso trend attuale di ascesa dei prezzi. Attualmente, la strategia più diffusa fra le autorità sanitarie europee per il contenimento dei costi è quella di negoziare prezzi confidenziali direttamente con le aziende, un approccio inevitabilmente assai opaco e privo di trasparenza.¹⁸

Sebbene molte autorità sanitarie europee facciano ancora formalmente ricorso alle gare di appalto pubbliche per acquistare i vaccini, cercando di sfruttare al massimo il loro potere di acquisto, le aziende farmaceutiche tendono sempre di più ad avvicinare la definizione dei prezzi dei vaccini a quella dei farmaci. Essendo del tutto logico aspettarsi che qualsiasi 'concorrente' sia assai refrattario ad accettare una concorrenza basata esclusivamente sui prezzi,¹⁹ oggi giorno le poche aziende (quasi esclusivamente multinazionali) che commercializzano vaccini cercano di indebolire i risultati delle aste competitive differenziando fra di loro i vaccini con la stessa indicazione e lanciando quelli nuovi (ad esempio, HPV e PCV) a prezzi che erano quasi impensabili solo pochi anni fa.²⁰

IMPLICAZIONI DI POLITICA SANITARIA

I vaccini sono considerati beni meritori nell'ambito della sanità pubblica, essendo utilizzati per salvaguardare la salute di soggetti vulnerabili a prescindere dalle loro condizioni sociali.²⁰ Storicamente i vaccini hanno alleviato la sofferenza umana ed evitato la perdita di innumerevoli vite umane.²¹ Una lezione molto importante da trarre

da Covid-19 è che non vi è nessuna certezza che in futuro anche un continente ricco come l'Europa verrà risparmiato da pandemie che richiederanno nuovi vaccini.

Il numero dei vaccini raccomandati è sostanzialmente aumentato negli ultimi decenni.¹³ I vaccini più recenti includono un numero crescente di antigeni in combinazione (ad esempio, DPT e MPR) e siero/geno-tipi (ad esempio, HPV e PCV). In termini ideali, un vaccino monodose (orale) in grado di immunizzare i bambini da tutte le malattie rappresenterebbe ovviamente la soluzione di gran lunga più efficiente,¹³ minimizzando il carico di lavoro delle autorità sanitarie per la somministrazione. Inoltre, si presume che anche un numero crescente di sottotipi ad elevato rischio inclusi in un vaccino rappresenti un miglioramento in termini di efficacia, contribuendo a estendere la protezione contro le malattie bersaglio.

Da un punto di vista economico, è probabile che i vaccini si collochino fra gli interventi sanitari in assoluto più efficienti, offrendo un'alternativa comunque a basso costo per prevenire a lungo termine casi di morbilità e mortalità.²² Il costo opportunità (ovvero il costo di un'alternativa esistente a cui si deve rinunciare per implementarne una nuova) di un vaccino si ritiene sia così contenuto che anche i trattamenti farmacologici più efficaci possono risultare meno efficienti al confronto.²³ Pertanto, non deve affatto sorprendere che le analisi costo-efficacia basate su modelli di lungo termine condotte per giustificare la richiesta di prezzi elevati per i nuovi vaccini concludano sempre a loro favore.^{19,22}

La spesa per vaccini, come qualsiasi altro tipo di spesa, è determinata dal prodotto di quantità e prezzi. Diversamente dai farmaci, i volumi dei vaccini sono relativamente semplici da prevedere, mentre i loro prezzi possono oramai andare rapidamente fuori controllo analogamente ai farmaci, contribuendo a un'ulteriore distorsione nell'allocazione delle risorse finanziarie in un contesto di 'fallimento del mercato' come quello sanitario. Dal momento che non esiste un criterio per classificare le patologie in base alla loro importanza,¹⁸ e più in generale per stimare il valore economico di una vita umana,²⁴ possiamo semplicemente assumere che tutti i vaccini raccomandati siano egualmente essenziali per la salute della popolazione, specialmente quelli per i bambini, il cui impatto sociale è fondamentalmente incommensurabile.²¹

Mentre spetta per ruolo agli esperti di salute pubblica suggerire ai decisori pubblici quali vaccini raccomandare per la rimborsabilità alla luce delle evidenze cliniche ed epidemiologiche disponibili,¹⁹ gli economisti sanitari non possono in realtà contribuire più di tanto a determinare i prezzi corretti di qualsiasi prodotto sanitario, vaccini inclusi. Invece di contribuire a supportare una fissazione irrazionale dei prezzi, gli economisti sanitari potrebbero piuttosto fornire un contributo alla definizione di budget razionali per gestire la spesa in vaccini in questo periodo apparentemente infinito di crisi economica. Ispirati da questa logica, qui di seguito lanciamo una proposta concreta ipotizzata dal punto di vista delle autorità sanitarie e orientata soprattutto alle vaccinazioni pediatriche.

DAI PREZZI PER VACCINO AI BUDGET PER VACCINAZIONI

Una volta che le autorità sanitarie nazionali hanno formulato la lista dei vaccini e pianificato le dosi da raccomandare nei loro paesi, le procedure di pagamento potrebbero essere sostanzialmente riviste per minimizzare l'influenza di (errate) considerazioni economiche su cui si basano tuttora le decisioni in materia di rimborsabilità. La nostra proposta può essere a grandi linee riassunta in tre punti.

Innanzitutto, il budget annuale dei vaccini potrebbe sostanzialmente coincidere con la spesa storica nazionale dell'anno precedente all'atto della sua prima introduzione, onde evitare qualsiasi shock finanziario iniziale, variandolo leggermente negli anni futuri in base ai tassi di inflazione/deflazione, o incrementandolo in modo più sostanziale in base a eventuali aumenti nel numero delle vaccinazioni raccomandate.

In secondo luogo, le autorità sanitarie nazionali potrebbero rimborsare alle aziende farmaceutiche lo stesso prezzo unitario per tutte le dosi di vaccini somministrate su base mensile, calcolato come rapporto complessivo fra la spesa totale per vaccini e il numero totale delle dosi somministrate nell'anno precedente. In base a recenti stime del costo di produzione di una dose di vaccino²⁵ e ai prezzi offerti dalle aziende alle organizzazioni umanitarie,²⁰ un prezzo unitario medio superiore a €15 per dose nelle nazioni europee occidentali sarebbe risultato redditizio per qualsiasi vaccino almeno fino a un paio di anni fa, quando il prezzo medio totale per i vaccini per l'infanzia era di circa €35 nel nostro paese. Qualora un'azienda rifiutasse il prezzo unitario proposto per il rimborso di

un proprio vaccino, sostenendo che sia troppo basso per coprire i suoi costi senza supportare tale rifiuto con informazioni attendibili sui costi reali di produzione, le autorità sanitarie potrebbero richiedere una licenza obbligatoria nel caso in cui tale società fosse la sola a commercializzare il vaccino in questione, in ossequio alla normativa europea.

Infine, i prezzi unitari dei vaccini che non riescono a raggiungere un tasso elevato di copertura (ad esempio, 80-90%) potrebbero essere lievemente ridotti (ad esempio, -3-5%) dal secondo anno in poi fino al raggiungimento del target di copertura, al fine di incentivare in qualche modo le aziende interessate a supportare attivamente le campagne informative delle autorità sanitarie. Un tale incentivo finanziario (del tipo 'bastone e carota') renderebbe ancora più pretestuoso l'argomento sollevato di recente in letteratura secondo cui le gare d'acquisto attuali dei paesi Europei mirate ad abbassare i prezzi dei vaccini potrebbero avere effetti negativi (quand'anche non intenzionali) sui loro livelli di copertura,¹ scoraggiando la fornitura di (non ben precisati) servizi aggiuntivi offerti dalle aziende farmaceutiche che li commercializzano.

Concludendo, dal momento che condividiamo pienamente l'opinione che negare la rimborsabilità di qualsiasi vaccino di provata efficacia esclusivamente a causa della richiesta di un prezzo giudicato troppo elevato sia un fenomeno assai inquietante dal punto di vista etico,^{21,24} in questa sede abbiamo formulato una proposta per minimizzare la probabilità di un siffatto evento negativo in un'era di risorse (realmente) limitate.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilsdon T, Lawlor R, Li L, Rafila A, García Rojas A. The impact of vaccine procurement methods on public health in selected European countries. *Expert Rev Vaccines*. 2020; 19(2):123-32.
2. McCarthy JE. Basic marketing. A managerial approach. 1964. Irwin, Homewood.
3. Luyten J, Beutels P. The Social Value of Vaccination Programs: Beyond Cost-Effectiveness. *Health Aff*. 2016;35(2):212-8.
4. Danzon PM, Pereira NS. Vaccine supply: effects of regulation and competition. 2011;17205: DOI 10.3386/w17205. <http://www.nber.org/papers/w17205.pdf>. Ultimo accesso 11 Luglio 2024.
5. Garattini L, Padula A.: Between pharmaceutical patents and European patients: is a compromise still possible? *Expert Opin Ther Pat*. 2017;27(10):1073-6.
6. Niazi SK. Biosimilar and interchangeable biologics: strategic elements. 2016. CRC Press Taylor and Francis Group LLC, Boca Raton, Florida.
7. Dowling DJ, Levy O. Pediatric vaccine adjuvants: Components of the modern vaccinologist's toolbox. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1395-8.
8. Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing – an overview. *Vaccine*. 2017;35(33):4064–71.
9. Garattini L, Padula A. Precision medicine and monoclonal antibodies: breach of promise? *Croat. Med. J*. 2019;60(3):284–9.
10. Jacobson S, Sewell EC, Karnani T. Engineering the economic value of two pediatric combination vaccines. *Health Care Manage Sci*. 2005;8(1):29-40
11. Garattini L, Curto A, Padula A. The puzzle of drug delivery in Italy: who wins? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(3):331-2.
12. Curto A, Duranti S, Van de Vooren K, Garattini L. Vaccination planning and vaccine prices in a decentralizing country - Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(2):195-202.
13. Robbins MJ, Jacobson SH. Analytics for vaccine economics and pricing: insights and observations. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(4):605-16.
14. Garattini L, Padula A. Competition in health markets: is something rotten? *J R Soc Med*. 2019;112(1):6–10.
15. Garattini L, Padula A. Conflict of interest disclosure: striking a balance? *Eur. J. Health Econ*. 2019;20(5):633–6.
16. Schaffer DeRoo S, Pudalov NJ, Fu LY. Planning for a COVID-19 Vaccination Program. *JAMA*. 2020;323(24):2458-2459.
17. Garattini L, Curto A, Freemantle N. Pharmaceutical Price Schemes in Europe: Time for a 'Continental' One? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(5):423-6.
18. Garattini L, Padula A. Pharmaceutical pricing conundrum: time to get rid of it? *Eur J Health Econ*. 2018;19(8):1035–8.
19. Garattini L, Padula A. Pricing of HPV Vaccines in Europe: Back to the Future? *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(3):275-7.
20. Torreele E, Mazzucato M. Fair vaccine pricing please, not random acts of charity. *BMJ*. 2016;355:i6173.
21. Mekalanos JJ. Vaccine economics: What price human life? *Sci Transl Med*. 2013;5,204ed16.
22. van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. Cost effectiveness of the new pneumococcal vaccines: a systematic review of European studies. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(1):29-45.
23. van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Curing cervical cancer or preventing it: A case of opportunity cost in the long run? *Vaccine*. 2014;32(51):6867-9.

-
24. Meissner HC. Immunization Policy and the Importance of Sustainable Vaccine Pricing. JAMA. 2016;315(10):981-2.
 25. Clendinen C, Zhang Y, Warburton RN, Light DW. Manufacturing costs of HPV vaccines for developing countries. Vaccine 2016;34:5984-9.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".

REGOLAMENTAZIONE PUBBLICA DELLE FARMACIE PRIVATE NELL'UNIONE EUROPEA: GIUNTA L'ORA DI UNA SOLUZIONE LOGICA PER LA DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

Livio Garattini, Paola de Compadri, Alessandro Nobili, Giuseppe Remuzzi

INTRODUZIONE

In Europa i farmaci non sono mai stati considerati beni di consumo, essendo strettamente connessi al diritto umano basilare della salute. Di conseguenza, nei paesi dell'Europa Occidentale le farmacie, ancorché quasi esclusivamente costituite da negozi privati, sono sempre state rigorosamente regolamentate a livello nazionale. In questo articolo saranno innanzitutto analizzate le storiche connessioni fra la laurea in farmacia e la regolamentazione pubblica dei negozi di farmacia, con particolare riferimento anche alle limitazioni giuridiche in materia di proprietà e numerosità delle stesse. Successivamente verranno sintetizzate le componenti principali dei margini alla distribuzione riconosciuti dai sistemi sanitari alle farmacie per la distribuzione dei farmaci rimborsabili. Infine, sarà formulata una proposta di regolamentazione generale per tutti i paesi dell'Unione Europea.

STATO DELL'ARTE

La combinazione della laurea universitaria in farmacia con l'assunzione di laureati nelle farmacie di comunità si è concretizzata in un ampio insieme di soluzioni diverse nell'ambito delle nazioni europee. In generale, la classica formazione per farmacisti è tuttora focalizzata su discipline scientifiche come chimica, fisica e biologia.¹ Il numero

minimo di anni richiesto per la laurea nei principali paesi dell'Europa Occidentale (da quattro anni nel Regno Unito a sei in Francia) è maggiore rispetto a quello di tutte le altre facoltà universitarie, eccezion fatta per medicina e veterinaria.² Le nazioni scandinave sono le uniche dove è stata introdotta una laurea triennale in farmacia;³ tale laurea è sufficiente per essere assunti in una farmacia territoriale, mentre l'Italia è il solo paese in cui il periodo minimo per la laurea in farmacia è stato addirittura allungato a partire dagli anni novanta (da quattro a cinque anni).²

Fino agli anni cinquanta i farmacisti territoriali erano soliti produrre galenici e dispensare farmaci,⁴ mentre oggi solamente la distribuzione è rimasta la loro principale attività tradizionale in seguito alla produzione su larga scala dei farmaci da parte dell'industria farmaceutica.⁵ Nel lungo periodo questo cambiamento professionale ha inevitabilmente circoscritto lo spettro dei principali servizi sanitari tradizionalmente forniti dai farmacisti di comunità al mero controllo formale delle ricette mediche e alla conseguente dispensazione dei farmaci prescritti.⁶ Peraltro, vale la pena notare che l'Italia è l'unico paese dell'Europa Occidentale in cui non a tutti i farmacisti laureati è permesso dispensare farmaci su ricetta. Infatti il sottogruppo di farmacisti obbligatoriamente assunti dalle parafarmacie e dai corner degli ipermercati possono dispensare esclusivamente farmaci da banco a seguito dell'opposizione dell'associazione italiana di farmacisti proprietari di farmacia.⁷ Essendo la maggior parte delle farmacie territoriali possedute da singoli farmacisti tradizionalmente ereditate dai propri parenti, questo accanimento professionale contro professionisti di pari grado sembra poter essere giustificato soltanto dalla difesa di interessi finanziari consolidati.

La proprietà e il numero delle farmacie di comunità sono stati storicamente assoggettati a restrizioni nei principali paesi occidentali, eccezion fatta per il Regno Unito e l'Olanda, nazioni tradizionalmente caratterizzate da un approccio molto liberale nel settore della distribuzione del farmaco. In particolare, Francia, Germania, Italia e Spagna hanno imposto restrizioni sulla proprietà, fino a tempi recenti limitata a un solo farmacista (che può possedere fino a quattro farmacie in Germania) oppure a un gruppo ristretto di farmacisti.⁸ Inoltre, Francia, Italia e Spagna hanno introdotto barriere demografiche per l'apertura di una nuova farmacia (in pratica, una soglia minima di abitanti), con Italia e Spagna che hanno aggiunto anche restrizioni geografiche (cioè una distanza minima fra

due farmacie limitrofe). Diversamente, la Germania non ha introdotto alcuna limitazione sul numero di farmacie territoriali.

I margini alla distribuzione sui farmaci rimborsabili riconosciuti dai 'terzi paganti' (ad esempio, il SSN in Italia) per remunerare il servizio pubblico erogato dalle farmacie territoriali sono sempre stati strettamente regolamentati in tutti i paesi dell'Europa Occidentale. Peraltro, questa regolamentazione varia molto da un paese all'altro e risulta molto complessa da capire in alcuni di essi. I margini più semplici da descrivere sono le tariffe fisse per servizio erogate in Olanda (un compenso di €7 per confezione) e nel Regno Unito (£1,27 per confezione),⁹ cioè tariffe del tutto scollegate dal valore dei prezzi al pubblico dei farmaci dispensati. Inoltre, in questi due paesi le farmacie di comunità possono liberamente incamerare redditi addizionali sulla distribuzione al dettaglio dei farmaci tramite negoziazioni commerciali con i grossisti. La situazione è molto più complessa nelle altre nazioni Occidentali Europee, nelle quali vengono tradizionalmente applicati sistemi di remunerazione misti che combinano tariffe fisse con percentuali sui prezzi.⁸ Tanto per dare un'idea, il margine più semplice da descrivere è quello tedesco, che risulta dalla sommatoria di una componente fissa (€6,35 per confezione) più una percentuale dei prezzi all'ingrosso (3%).¹⁰ In Francia, Italia e Spagna viene applicato un mix molto più complesso di componenti fisse e percentuali per fasce di prezzo al fine di rendere i margini al dettaglio regressivi rispetto ai prezzi ufficiali dei farmaci rimborsabili.¹¹ Il margine misto più complicato è stato introdotto a inizio anno proprio qui da noi: una percentuale sul prezzo al pubblico (6%), a cui si aggiungono due diverse tariffe fisse modulate per fasce di prezzo e fatturato farmacia che dovrebbe far registrare a fine anno un aumento di circa 250 milioni di euro di spesa per il SSN italiano.¹² Inoltre, l'Italia è l'unico paese europeo che applica simultaneamente due diversi tipi di margini alle farmacie territoriali,¹¹ dopo avere introdotto un sistema di distribuzione 'a due canali' (farmacie e ospedali) per un sottoinsieme di farmaci rimborsabili (principalmente farmaci antidiabetici e anticoagulanti) direttamente gestiti dalle autorità regionali. In vigore a partire dal 2004 e originariamente mirato a ridurre i costi del tradizionale margine alla distribuzione con l'introduzione di una tariffa fissa per confezione a livello regionale (attualmente variabile da €4,17 in Emilia-Romagna a

€ 10,48 nel Lazio)¹³ questa ulteriore peculiarità italiana ha reso assai disomogenea la situazione per questo sottoinsieme di farmaci nel nostro paese.

UNA SOLUZIONE EUROPEA

Alla luce della situazione frammentaria e irrazionale ereditata in questo campo a livello nazionale, spesso condizionata da interessi autoreferenziali di fazioni lobbistiche politicamente influenti,⁶ viene proposta di seguito una soluzione comune per le nazioni appartenenti all'Unione Europea.

Innanzitutto una laurea triennale dovrebbe essere più che sufficiente per un farmacista neolaureato al fine di poter iniziare a lavorare in una farmacia di comunità,⁵ come già succede nei paesi scandinavi. Questo titolo di studio dovrebbe permettere ai giovani farmacisti europei di avere accesso al loro principale sbocco di lavoro con delle conoscenze di base più che sufficienti per poter garantire in modo professionale il servizio pubblico di dispensazione dei farmaci rimborsabili,¹⁴ evitando al contempo la sgradevole sensazione di iper-qualificazione scientifica per lo svolgimento delle loro principali mansioni ordinarie.⁶

In secondo luogo la proprietà, il numero e la localizzazione delle farmacie di comunità dovrebbero essere liberalizzati e lasciati alla piena discrezione degli attori locali. Infatti, al di là del servizio di pubblica utilità della distribuzione dei farmaci su prescrizione, la stragrande maggioranza delle farmacie europee sono esercizi privati in cui i farmacisti giocano (necessariamente) il duplice ruolo di professionisti sanitari e agenti commerciali,¹⁵ di modo che le attività commerciali (inevitabilmente) prevalgono alla lunga sui compiti sanitari pubblici.⁶ Ciò diviene del tutto evidente quando i farmacisti territoriali sono anche i proprietari delle farmacie e la dimostrazione lampante è l'ampio ambito di prodotti commercializzati in farmacia al di là dei farmaci, in alcuni casi addirittura in conflitto con la formazione accademica ricevuta dal farmacista (ad esempio, integratori alimentari e omeopatici). Indubbiamente, il grande vantaggio di marketing delle farmacie territoriali come negozi è quello di poter attrarre senza costi promozionali aggiuntivi clienti potenziali a cui vendere altri tipi di prodotti grazie al monopolio sulla distribuzione dei farmaci rimborsabili.¹¹ Quanto alle eventuali problematiche in aree isolate servite in modo insufficiente dalle farmacie territoriali,

tale problema può essere risolto gestendo le eccezioni a livello locale (ad esempio, sussidiando farmacie ubicate in aree molto isolate, come già accade nel Regno Unito),⁸ piuttosto che adottando complesse regolamentazioni restrittive a livello nazionale.

Infine il margine alla distribuzione riconosciuto dai sistemi sanitari per i farmaci rimborsabili alle farmacie territoriali, a prescindere dal fatto che siano di proprietà di un singolo farmacista o di una catena di farmacie, dovrebbe essere esclusivamente costituito da una tariffa fissa per prescrizione (tenendo conto anche del vantaggio di marketing sopra citato), attualizzata su base annuale in funzione dei tassi nazionali di inflazione/deflazione. Sotto il profilo finanziario, un margine al dettaglio correlato al prezzo è giustificato solo qualora i costi di scorta siano rilevanti; ciò che difficilmente accade nel caso dei farmaci rimborsabili, dal momento che i grossisti solitamente garantiscono un servizio a cadenza pressoché giornaliera in tutte le nazioni europee.¹¹ Inoltre, essendo tutta la catena commerciale del farmaco (produzione, vendita all'ingrosso e vendita al dettaglio) quasi esclusivamente privata in tutti i paesi europei, un eventuale reddito addizionale per le farmacie di comunità potrebbe essere lasciato alla libera negoziazione commerciale con i grossisti (come già succede nel Regno Unito, in Olanda e più in generale per qualsiasi bene di consumo).

C*oncludendo, riteniamo sia giunta l'ora di adottare una regolamentazione comune nell'ambito dell'Unione Europea per le farmacie territoriali, un ramo privato della sanità le cui caratteristiche basilari sono simili in tutti i paesi europei e quindi può essere facilmente armonizzato indipendentemente dai diversi tipi di sistemi sanitari esistenti. La nostra proposta ha come obiettivo principale quello di raggiungere un ragionevole compromesso di lungo periodo fra gli interessi privati delle farmacie di comunità e gli interessi pubblici dei sistemi sanitari.*

BIBLIOGRAFIA

1. Silcock J, Raynor T, Petty D. The organisation and development of primary care pharmacy in the United Kingdom. *Health Policy*. 2004; 67(2):207–14.
2. Garattini L, Padula A. From pharmacy faculty to pharmacy shop: still a logical pathway in Europe? *Drugs Ther Perspect*. 2018;34(2):85–8.
3. Atkinson J, Rombaut B. The 2011 PHARMINE report on pharmacy and pharmacy education in the European Union. *Pharm Pract (Granada)*. 2011;9(4):169–87.
4. Pearson GJ. Evolution in the practice of pharmacy—not a revolution! *CMAJ*. 2007;176(9):1295–6.
5. Garattini L, Padula A, Freemantle N. Do European pharmacists really have to trespass on medicine? *Eur J Health Econ*. 2021;22(1):1-4.
6. Garattini L, Padula A. Pharmaceutical care in Italy and other European countries: between care and commerce? *Postgrad Med*. 2018;130(1):52-4.
7. Santuari A. Legal and organisational innovation in the Italian pharmacy system: commercial vs public interest. *Health Econ Policy Law*. 2017;12(4):495–513.
8. Garattini L, van de Vooren K, Curto A. Will the reform of community pharmacies in Italy be of benefit to patients or the Italian National Health Service? *Drugs Ther Perspect*. 2012;28(11):23-6.
9. Hussain R, Babar ZU. Global landscape of community pharmacy services remuneration: a narrative synthesis of the literature. *J Pharm Policy Pract*. 2023;16(1):118.
10. <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>. Ultimo accesso 3 Luglio 2024.
11. Garattini L, Padula A, Curto A. The puzzle of drug delivery in Italy: who wins? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016. Doi:10.1080/14737167.2016.1180248
12. <https://www.gazzettaufficiale.it/showNewsDetail?id=5709&provenienza=home>. Ultimo accesso 3 luglio 2024
13. APSS Provincia Autonoma di Trento. L'uso dei farmaci in Trentino. Rapporto 2022. APSS Provincia Autonoma di Trento.
14. Mossialos E, Courtin E, Naci H, Benrimoj S, Bouvy M, Farris K, Noyce P, Sketris I. From "retailers" to health care providers: Transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy*. 2015;119(5):628-39.
15. Soares IB, Imfeld-Isenegger TL, Makovec UN, Horvat N, Kos M, Arnet I, Hersberger KE, Costa FA. A survey to assess the availability, implementation rate and remuneration of pharmacist-led cognitive services throughout Europe. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(1):41–7.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".

TERAPIE DI PREVENZIONE DEL VIRUS SINCIZIALE RESPIRATORIO PER NEONATI E ANZIANI: UNA SPECIFICA ARENA COMPETITIVA IN FASE DI ESPANSIONE

Livio Garattini, Antonio Clavenna, Paola De Compadri, Alessandro Nobili

INTRODUZIONE

Il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) è un virus presente ovunque, che si diffonde come l'influenza stagionale durante il periodo invernale nei paesi con clima temperato e durante l'estate nei paesi tropicali, causando un volume notevole di malattie respiratorie in tutto il mondo.¹ Nei bambini e negli adulti in buona salute le infezioni da RSV sono abitualmente di lieve entità, ma possono risultare gravi nei neonati prematuri e nei bambini piccoli (età <5 anni) affetti da patologie cardiache congenite o malattie polmonari croniche, nei soggetti immunocompromessi e nelle persone anziane fragili (età ≥65 anni).² In generale, i neonati prematuri nati a ≤32 settimane di età gestazionale rappresentano il target più vulnerabile della popolazione, con un rischio più elevato di complicanze da RSV.³ Sebbene il RSV sia stato tradizionalmente considerato una malattia pediatrica, tuttavia vi sono crescenti evidenze che rappresenti una causa importante di morbilità e mortalità anche negli anziani.⁴ Infatti, analogamente all'immaturità del sistema difensivo nell'infanzia, anche l'immunosenescenza dovuta all'invecchiamento tende a ridurre l'efficienza del sistema immunitario.⁵

In questa sede, cerchiamo di mettere ordine nel mix in forte crescita di prodotti molto diversi fra di loro che sono stati recentemente immessi sul mercato per limitare le conseguenze negative delle infezioni da RSV. L'obiettivo finale di questo lavoro è fornire

alcuni suggerimenti ai decisori politici per limitare l’impatto economico potenzialmente rilevante di queste nuove e costose terapie sulla spesa farmaceutica pubblica.

POTENZIALI CONCORRENTI

Le opzioni farmaceutiche attualmente disponibili per prevenire gli effetti negativi da RSV possono essere suddivise in anticorpi monoclonali (immunizzazione passiva) e vaccini (immunizzazione attiva). I due anticorpi monoclonali (mAB) finora autorizzati sono indicati solo per i neonati, mentre i tre vaccini approvati sono principalmente raccomandati per gli anziani.

Lanciato in Europa da Abbott nel 1999, Palivizumab (Synagis), attualmente commercializzato da AstraZeneca a partire dal 2019, è l’opzione terapeutica di gran lunga più datata. Dopo oltre vent’anni il RSV ha dimostrato di avere una resistenza virale trascurabile nei confronti di questo mAB. Di conseguenza, Palivizumab è considerato efficace nel ridurre i tassi di ospedalizzazione da RSV,⁶ anche se le evidenze a sostegno del suo utilizzo per la prevenzione delle gravi conseguenze da RSV in bambini immunocompromessi rimangono assai limitate.⁷ Tuttavia, il prezzo (tuttora) molto elevato fin dal suo lancio (899€ per fiala da 0,5ml in Italia) e la necessità di cinque iniezioni mensili (dovute alla breve durata della sua protezione) hanno contribuito a limitare fin dall’inizio in tutto il mondo l’utilizzo di Palivizumab solo nei neonati a rischio elevato di grave malattia da RSV (ad esempio nati prematuramente o estremamente vulnerabili per condizioni croniche sottostanti),^{8,9} anche nelle nazioni ad alto reddito.^{10,11} Peraltro, nonostante alcune evidenze in piccoli studi su adulti immunocompromessi,⁵ Palivizumab non ha mai ottenuto l’approvazione di un’indicazione per questa popolazione. Infine, è stata recentemente testata una nuova somministrazione intranasale di Synagis ed è in fase di sviluppo un biosimilare di Palivizumab da parte di una partnership europea pubblica-privata.⁶

Nirsevimab (Beyfortus) è il secondo mAB attualmente disponibile sul mercato. Lanciato da AstraZeneca e Sanofi in Europa, Nirsevimab è stato recentemente approvato tramite procedura accelerata da EMA nella UE e FDA negli Stati Uniti nel 2023.¹² Nonostante alcune preoccupazioni sollevate da gravi eventi avversi che si sono verificati negli studi

di fase III,¹³ le prospettive di questo nuovo mAB appaiono promettenti. I vantaggi principali di Nirsevimab rispetto a Palivizumab sono che è più potente e ha un'emivita molto più lunga.⁸ Infatti una dose di Nirsevimab somministrata come iniezione intramuscolare (con un prezzo al pubblico di 1150€ per fiala da 0,5ml in Italia) risulta sufficiente a proteggere i neonati per cinque mesi.⁶ Pertanto, si ritiene che una singola iniezione alla nascita fornisca una protezione per la prima intera stagione del RSV. Idealmente, un'unica dose potrebbe essere iniettata prima della dimissione ospedaliera ai bambini nati al sorgere o durante la stagione con RSV, oppure successivamente per i bambini di età inferiore a 6-8 mesi all'inizio della stagione invernale.^{9,14} Queste caratteristiche rendono Nirsevimab presumibilmente più facile da fare accettare ai genitori anche in caso di somministrazione estesa dai soli neonati ad alto rischio a tutti i bambini sani^{11,15} e un'alternativa potenzialmente molto costo-efficace rispetto a palivizumab.^{8,16} In ultima analisi, il nuovo monoclonale dovrebbe posizionare il vecchio Palivizumab come opzione di estrema riserva.⁶

I primi due vaccini RSV (a base di proteine) sono stati recentemente approvati da EMA nella UE e da FDA negli Stati Uniti nel 2023.

Lanciato da GSK, il vaccino monovalente Arexvy è stato il primo ad essere approvato in Europa (attraverso una valutazione accelerata da parte di EMA) ed è raccomandato solo per gli adulti di età ≥ 60 anni.¹⁷ Infatti, anche se la somministrazione di una singola dose a donne incinte all'inizio del terzo trimestre di gravidanza ha determinato l'induzione di anticorpi neutralizzanti e l'efficiente passaggio transplacentare di questi anticorpi al feto, l'opzione di ricorrere a un'iniezione materna di questo vaccino per immunizzare i neonati è stata annullata per ragioni di sicurezza, a causa di un significativo aumento del rischio di nascite premature emerso durante gli studi di fase III.¹⁸

Diversamente, il vaccino (bivalente) Abrysvo lanciato da Pfizer è stato approvato per la prevenzione di infezioni da RSV sia negli adulti ≥ 60 anni che nei neonati, attraverso una singola dose somministrata alle donne gravide ≥ 32 settimane di gestazione.² Tuttavia, sebbene possano esserci differenze nei processi di produzione, i due vaccini a base proteica (ambedue commercializzati al prezzo di 396€ per dose in Italia) sembrano essere molto simili non solo in termini di efficacia, ma anche di sicurezza.¹⁸ Infatti la sindrome di Guillain-Barré è stata identificata come un potenziale (raro) problema di

sicurezza negli studi di fase III per entrambi i vaccini¹⁹ e anche quello bivalente ha mostrato un (lieve) aumento dei livelli di nascite premature fra le donne vaccinate.²⁰ Infine, il vaccino mRNA mResvia di Moderna è stato appena approvato sia da FDA che da EMA,^{21,22} finora solo per gli adulti molto anziani.

STRATEGIE PUBBLICHE

Alla luce del contesto precedentemente descritto, è evidente che l'arena competitiva dei prodotti farmaceutici per prevenire gli effetti negativi da RSV è recentemente diventata molto affollata, dopo oltre due decenni con il solo Palivizumab come unica opzione.

A partire dall'anno scorso, un altro mAB e tre vaccini sono stati approvati, coinvolgendo cinque (grandi) aziende farmaceutiche in questo campo, con un target della popolazione esteso dai neonati agli anziani. Peraltro, attualmente non vi è una 'nicchia di mercato' in cui tutti questi nuovi prodotti siano contestualmente in competizione. Infatti solo un vaccino è raccomandato per la prevenzione del RSV nei neonati, mentre i due anticorpi monoclonali non hanno alcuna indicazione per le persone anziane. Pertanto, una concorrenza potenziale fra le nuove opzioni può crearsi soltanto fra il vaccino materno e il nuovo anticorpo monoclonale per i neonati e fra i tre vaccini per gli anziani.

In pratica, sembra comunque molto improbabile che possa generarsi una competizione diretta fra le alternative per i neonati. Oltre alla probabile preoccupazione per motivi di sicurezza fra le donne incinte di ricevere vaccinazioni,⁸ confermata dalla bassa percentuale di copertura dei due vaccini da tempo raccomandati per le donne in gravidanza (antipertosse e antinfluenzale), due punti di debolezza molto concreti del vaccino materno sono che la protezione dura meno di quella di Nirsevimab ed è influenzata dai tempi correlati alla gravidanza e al parto.¹⁵ Diversamente, il mAB può essere somministrato ai bambini in modo flessibile, non strettamente vincolato alla stagionalità del RSV.⁴ Nella migliore delle ipotesi, il vaccino materno potrebbe giocare un ruolo secondario nella prevenzione delle infezioni gravi durante la prima infanzia.¹² Di conseguenza, una saggia strategia competitiva che le autorità pubbliche potrebbero facilmente adottare per il vaccino bivalente per l'infanzia sarebbe quella di sfruttarlo

come indicazione alternativa nelle negoziazioni di prezzo e rimborsabilità per abbassare il prezzo di Nirsevimab al livello di quello del vaccino stesso.

Questa strategia dovrebbe contribuire ad attenuare l'impatto economico sulle spese farmaceutiche conseguente a un facilmente prevedibile ampliamento della domanda indotto dall'offerta (cioè dall'industria) per commercializzare Nirsevimab ben al di là del target dei neonati ad alto rischio.

Diversamente, c'è molto più spazio per una concorrenza di mercato fra i tre vaccini per adulti. Dato che un'iniezione su base annuale potrebbe essere approvata nel prossimo futuro dalle autorità regolatorie (analogamente a quanto accade per la vaccinazione stagionale dell'influenza) e che l'immunità di gregge non è un obiettivo primario per la vaccinazione RSV, le autorità pubbliche potrebbero sfruttare al meglio il loro potere d'acquisto attraverso gare d'appalto competitive nazionali basate sui prezzi. Inoltre, dal momento che i vaccini RSV proteggono contro entrambi i sottotipi circolanti, le aziende hanno il vantaggio di non dover necessariamente adattare i loro vaccini su base annuale (a differenza di quanto accade per i vaccini antiinfluenzali). Una volta aggiudicata l'asta pubblica, il vaccino RSV vincitore (cioè quello con il prezzo più basso) potrebbe essere prescritto ai soggetti più anziani che desiderano essere vaccinati, previa una valutazione clinica positiva in una struttura di assistenza territoriale, senza necessariamente spendere somme ingenti di denaro pubblico in campagne promozionali per la vaccinazione RSV. Per quanto riguarda gli adulti in buona salute, una strategia razionale potrebbe essere quella di lasciare ai singoli individui e ai loro eventuali datori di lavoro la scelta di vaccinarsi oppure no (come per l'influenza stagionale).²³

Essendo la strategia di estensione vaccinale più un problema di lavoro che di salute, dovrebbero essere proprio i datori di lavoro gli 'attori sociali' che traggono maggior vantaggio dalla vaccinazione RSV dei loro dipendenti e quindi potrebbero pagare per essa.

Concludendo, speriamo che le strategie sopra suggerite possano aiutare a evitare di trasformare il RSV da un problema di salute apparentemente sottovalutato in un rischio per la salute chiaramente sovrastimato per l'intera popolazione. Questo enorme cambiamento potrebbe essere stimolato da un insieme crescente di nuove opzioni terapeutiche sovrapposte e costose, fortemente promosse da un gruppo di grandi aziende multinazionali nei paesi ad alto reddito. Tutto questo senza necessariamente fornire in prospettiva maggiori benefici in termini di accesso alle popolazioni che più ne necessitano nei paesi a basso e medio reddito.

BIBLIOGRAFIA

1. Venkatesan P. First RSV vaccine approvals. *Lancet Microbe*. 2023;4(8):e577.
2. Scruggs-Wodkowski EA, Malani PN, Linder KA. Therapies to Decrease Severe Respiratory Syncytial Virus Illness. *JAMA*. 2024;331(24):2127-2128.
3. Schepp RM, Kaczorowska J, van Gageldonk PGM, et al. Effect of Palivizumab Prophylaxis on Respiratory Syncytial Virus Infection in Very Preterm Infants in the First Year of Life in The Netherlands. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(12):1807.
4. Mazur N, Löwensteyn Y. From profit to impact: lives saved and the future of RSV vaccine development. *Lancet Respir Med*. 2023;11(9):763-765.
5. Alfano F, Bigoni T, Caggiano FP, Papi A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update. *Drugs Aging*. 2024;41(6):487-505.
6. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):e2-e21.
7. Reichertz F, Abu-Raya B, Akinseye O, et al. Efficacy of Palivizumab Immunoprophylaxis for Reducing Severe RSV Outcomes in Children with Immunodeficiencies: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(2):136-43.
8. Nazir Z, Habib A, Ali T, et al. Milestone in infant health: unveiling the RSV vaccine's shielding effect for newborns. *Int J Surg*. 2024;110(3):1836-1838.
9. Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez Cet al. Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in children. Statement of the Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (SEIP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;99(4):257-63.
10. Higgins D, Trujillo C, Keech C. Advances in RSV vaccine research and development - A global agenda. *Vaccine*. 2016;34(26):2870-5.
11. Hodgson D, Koltai M, Krauer F, et al. Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine*. 2022;40(49):7151-7.
12. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Maternal RSV Vaccine - Weighing Benefits and Risks. *N Engl J Med*. 2024;390(11):1050-1.
13. Raghuv eer TS, Zackula R. Nirsevimab for Prevention of RSV Hospitalizations in Infants. *N Engl J Med*. 2024;390(12):1152.
14. Balbi H. Nirsevimab: A Review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2024;37(1):3-6
15. Fly JH, Eiland LS, Stultz JS. Nirsevimab: Expansion of Respiratory Syncytial Virus Prevention Options in Neonates, Infants, and At-Risk Young Children. *Ann Pharmacother*. 2024:10600280241243357.
16. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, et al. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health Am*. 2023;28:100629.
17. Wise J. First RSV vaccine for older adults is approved in Europe. *BMJ*. 2023;381:978.
18. Boytchev H. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. *BMJ*. 2023;381:1021.

-
19. Hause AM, Moro PL, Baggs J, et al. Early Safety Findings Among Persons Aged ≥ 60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine - United States, May 3, 2023-April, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024;73(21):489-94.
 20. Boytchev H. FDA advisers back Pfizer's maternal RSV vaccine after voicing safety concerns. BMJ. 2023;381:1187.
 21. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/mresvia>. Ultimo accesso del 8 ottobre 2024.
 22. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mresvia>. Ultimo accesso del 8 ottobre 2024.
 23. Garattini L, Koleva D. Influenza vaccine for healthy adult workers: an issue for health authorities or employers? Health Policy. 2011;102(1):89-95.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".

CARENZA DI ANTIBIOTICI IN EUROPA: UN’ALTRA QUESTIONE DI PREZZI?

*Livio Garattini, Bruno Finazzi, Antonino Mazzone,
Paola De Compadri, Alessandro Nobili*

INTRODUZIONE

La carenza di alcuni farmaci è attualmente un problema globale nonostante i progressi a livello tecnologico nei processi di produzione e distribuzione.¹ Sorprendentemente, alcune carenze si verificano tuttora anche in molti paesi a reddito elevato per alcuni farmaci come gli antibiotici,² nonostante il loro impiego molto frequente. Dal momento che il nostro continente non rappresenta un’eccezione, molte nazioni europee stanno cercando di risolvere questo problema per evitare qualsiasi impatto negativo sulla salute dei pazienti.³

La carenza di farmaci è diventata una problematica talmente rilevante in tante circostanze che molte agenzie regolatorie del farmaco ne hanno addirittura emanato una definizione formale. Ad esempio, la FDA americana definisce carenza una situazione generale in cui l’offerta totale è inadeguata per soddisfare la domanda a livello nazionale;⁴ per l’EMA europea più semplicemente quando l’offerta non soddisfa la domanda a livello nazionale, mentre in Francia la carenza è addirittura definita per legge come l’incapacità da parte di una farmacia territoriale/ospedaliera di erogare entro 72 ore un farmaco prescritto.³ Una classica situazione di carenza si verifica quando gli acquirenti possono ottenere alcune confezioni, ma queste non sono sufficienti per soddisfare i consumi ordinari, motivo per cui sono costretti a razionare il più possibile tali farmaci.⁴ Le ragioni di queste carenze possono essere del tutto imprevedibili (ad esempio, disastri naturali), ma anche assai prevedibili (ad esempio, limitata capacità

produttiva),³ e i loro effetti negativi possono essere distinti fra quelli di carattere economico (ad esempio, tempo perso dai professionisti sanitari per cercare farmaci sostitutivi e sviluppare piani di azione alternativi) e clinico (ad esempio, errori prescrittivi e eventi avversi arrecati al paziente a causa del forzato cambiamento di prescrizione).⁴ In particolare, i ritardi terapeutici di diversi giorni causati da carenze di antibiotici possono influenzare gravemente le cure dei pazienti che ne necessitano, divenendo anche la causa di un loro possibile decesso.

In questa sede vengono innanzitutto riassunti i problemi clinici e industriali che incidono specificamente sulla carenza di antibiotici. Successivamente vengono valutate le strategie regolatorie fino ad oggi adottate e messe in pratica in Europa per attenuare tali carenze. Infine, viene presentata una proposta generale di regolamentazione alternativa dei prezzi volta a limitare il disinvestimento industriale dagli antibiotici nell'Unione Europea (UE).

CRITICITÀ

In teoria, l'uso appropriato di antibiotici dovrebbe generare benefici individuali e persino sociali grazie alla riduzione della diffusione di infezioni fra la popolazione.⁵ In pratica, stimolati spesso da pazienti troppo esigenti e medici oberati di lavoro, l'abuso e l'uso improprio di antibiotici in ambito clinico per qualsiasi infezione (batterica e virale) indipendentemente dalla certezza dell'eziologia hanno condotto a carenze di antibiotici di prima linea, a cui sono poi seguite carenze di antibiotici di seconda linea anch'esse dovute a un utilizzo eccessivo. L'abuso cronico di antibiotici in ambito umano e la loro scarsa regolamentazione per usi profilattici negli ambiti dell'agricoltura e degli allevamenti animali destinati alla produzione alimentare hanno favorito la diffusione esponenziale dell'antibiotico-resistenza (ABR).⁶ L'ABR si verifica quando i batteri si modificano per opporre resistenza agli antibiotici, rendendoli a lungo andare inefficaci. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'ABR è recentemente diventata una delle principali minacce per la salute pubblica,² causando più di 30.000 decessi ogni anno nell'UE.⁷ Le problematiche cliniche indotte dall'ABR, principalmente imputabili a durate errate delle terapie con antibiotici e a scelte terapeutiche inappropriate,⁵ sono state recentemente associate a tassi elevati di morbilità e mortalità anche nei paesi a più alto

reddito,⁸ essendo le persone anziane il target più vulnerabile a causa dell'invecchiamento del sistema immunitario.⁵ In particolare, viene spesso disattesa una gestione corretta (c.d. *stewardship*) degli antibiotici che richiederebbe il loro utilizzo solamente per trattare le infezioni batteriche per cui sono specificamente indicati.⁹ Attualmente si registrano carenze di antibiotici un po' ovunque in tutto il mondo, Europa inclusa. La ragione pratica di questo crescente problema è la carenza di materie prime per produrli.² Sebbene la stragrande maggioranza di tali materie venga fornita a basso costo da Cina e India, il recente aumento dei loro prezzi al produttore ha scoraggiato molte aziende farmaceutiche dall'investire nella produzione di antibiotici. Una preoccupazione assai diffusa è che gli antibiotici siano diventati una classe assai meno attraente per l'industria farmaceutica rispetto a quelle più redditizie come i farmaci antitumorali e quelli per le malattie cardiovascolari croniche.² In effetti, gli antibiotici sono per la maggior parte prodotti maturi, rimborsati dalle autorità pubbliche in tutti i paesi sviluppati a prezzi molto bassi e raramente aggiornati.¹⁰ Ad esempio, in Italia il prezzo all'industria per unità standard dei principali antibiotici varia da €0,07 a €0,35 (Figura).

Prezzo Ex-factory per unità standard di antibiotici di prima linea in Italia (2024)



Fonti: Sharland M, et al. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):18-20⁶; AIFA: <https://www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza>.

Inoltre, la breve durata dei trattamenti terapeutici con antibiotici e i crescenti sforzi fatti dalle autorità sanitarie per stimolare una *stewardship* corretta potrebbero avere ulteriormente scoraggiato le grandi aziende dall'investire nell'attività di ricerca e sviluppo (R&S) in questa classe di farmaci.¹¹ In prospettiva, le prescrizioni eccessive di antibiotici potrebbero ridursi anche grazie agli imminenti strumenti diagnostici di maggior precisione;¹² quindi, i nuovi antibiotici potrebbero essere utilizzati solamente per trattare i pazienti per infezioni rare e resistenti a trattamenti di prima e seconda linea, in ultima analisi limitandone al minimo indispensabile le unità vendute.⁸ Come conseguenza, molti antibiotici attualmente in fase di sviluppo sono riqualficazioni o combinazioni di quelli già presenti in commercio; quindi anch'essi inclini alla resistenza crociata, piuttosto che appartenenti alle nuove classi di cui vi è reale necessità.^{9,12} Ecco perché gli attuali e molto probabilmente anche futuri bassi rendimenti finanziari avrebbero portato l'industria farmaceutica a disinvestire dalla classe terapeutica degli antibiotici, sia in termini di produzione che di R&S.¹³

STRATEGIE REGOLATORIE

A grandi linee, le strategie regolatorie per incentivare l'industria farmaceutica a ricercare nuovi farmaci possono essere classificate in meccanismi *'push'* e *'pull'*.¹⁴ I primi implicano che le autorità pubbliche incoraggino le aziende a scoprire nuovi farmaci riducendo i loro costi di R&S, ad esempio erogando contributi per la ricerca oppure offrendo agevolazioni fiscali sulle spese. Diversamente, i secondi ricompensano le aziende solamente per i nuovi farmaci che hanno già ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dopo la positiva finalizzazione del loro sviluppo. Potenzialmente i meccanismi *pull* possono variare ampiamente, dai sussidi monetari alle estensioni di esclusività di mercato e alla fissazione di prezzi volutamente più elevati del dovuto. Il loro limite intrinseco è che il rischio finanziario e l'incertezza dei risultati di R&S rimangono comunque esclusivamente a carico delle aziende, motivo per cui vengono penalizzate per definizione le piccole e medie imprese.¹²

Ad oggi, Svezia e Regno Unito sono le sole nazioni europee che hanno adottato specifiche normative per contrastare il disinvestimento industriale dagli antibiotici,

avendo entrambe introdotto dei meccanismi *pull* a partire dal 2020.⁸ In Svezia le aziende farmaceutiche possono ricevere una componente fissa (cosiddetto ‘abbonamento’) all’anno (€400.000 per prodotto) e una componente variabile (aumento del prezzo all’industria in vigore) in base al numero di trattamenti erogati. L’obiettivo principale di questo meccanismo misto è quello di incentivare le aziende ad assicurare l’accesso agli antibiotici in un paese caratterizzato da popolazione limitata e a bassa densità. Diversamente, nel Regno Unito viene prevista soltanto l’erogazione di un contributo forfettario annuale alle aziende (fino a un massimo di £10.000.000 per antibiotico) e quindi il meccanismo è completamente legato dal numero di trattamenti erogati. L’ammontare massimo del contributo è stato stimato dalle autorità sanitarie inglesi in base a criteri di HTA e l’obiettivo del meccanismo è duplice:⁹ premiare le aziende farmaceutiche per i nuovi antibiotici di ultima generazione e al contempo scoraggiarne il loro uso eccessivo. Finora quattro aziende farmaceutiche hanno ricevuto il finanziamento dell’abbonamento per cinque antibiotici in Svezia e due (grandi) aziende per due antibiotici (entrambi facenti parte della famiglia delle vecchie cefalosporine) nel Regno Unito. Questi primi risultati confermerebbero la preoccupazione diffusa che le sovvenzioni erogate dal settore pubblico verranno sfruttate dalle aziende multinazionali per lanciare antibiotici già sviluppati e non ancora immessi sul mercato soprattutto per ragioni di redditività,¹³ anziché reindirizzarle nell’attività di R&S per nuove entità chimiche.

IMPLICAZIONI POLITICHE

Le carenze di antibiotici in Europa sono principalmente dovute a problemi economici, che possono essere in ultima analisi attribuiti ai prezzi molto bassi rimborsati all’industria farmaceutica rispetto a quelli (stellari) fissati in altre classi terapeutiche.¹⁵ Le grandi aziende farmaceutiche sono per lo più private e multinazionali; quindi il loro obiettivo in tutto il mondo è ovviamente quello di massimizzare i profitti attraverso i fatturati, al fine di garantire ritorni elevati sugli investimenti e spingere al rialzo i valori di azioni e titoli in borsa. Dal momento che i farmaci essenziali sono finanziati principalmente dalla spesa pubblica nei sistemi sanitari dei paesi Europei, la negoziazione di prezzi elevati con le autorità pubbliche è un fattore critico di successo

fondamentale per l'industria farmaceutica.¹⁶ Tuttavia, un concetto basilare dell'economia è che quando i prezzi non derivano dall'intersezione fra domanda (acquirenti) e offerta (venditori) come in un comune mercato, ma sono fissati d'imperio dalle autorità regolatorie attraverso decisioni inevitabilmente arbitrarie, la conseguenza finale è quasi inevitabilmente una distorsione dei prezzi relativi fra prodotti concorrenti.¹⁷ Questo è esattamente ciò che accade in un contesto di 'fallimento del mercato' come quello farmaceutico. Di conseguenza, l'effetto prezzo dovrebbe essere il più possibile ridotto per limitare la distorsione dell'allocazione di risorse finanziarie nel mercato farmaceutico, a partire dagli investimenti in R&S a monte fino alle spese sanitarie a valle. Inoltre, sebbene i sostenitori dell'industria farmaceutica siano sempre pronti a enfatizzare l'assoluta necessità di spuntare prezzi elevati per supportare le ingenti spese in R&S necessarie per l'innovazione, va sottolineato che questo argomento da sempre controverso sembra ancora più discutibile nel periodo attuale, alla luce del sempre più frequente passaggio strategico da parte delle grandi aziende dallo sviluppo interno di nuovi farmaci alla loro acquisizione da piccole start-up.¹⁶ In ultima analisi, tale strategia sposta in buona misura anche il rischio dell'innovazione dall'industria agli investitori pubblici e privati che supportano la ricerca di base.

PROPOSTA

Al fine di limitare gli effetti negativi indotti dalla fissazione di prezzi irrazionali dei farmaci, dei quali la carenza di antibiotici può essere considerata l'ennesima conseguenza, ipotizziamo infine uno scenario alternativo mirato a ristabilire un compromesso accettabile fra interessi pubblici e privati nel mercato farmaceutico. Essendo pienamente consapevoli che qualsiasi tipo di regolamentazione pubblica adottata per incentivare l'industria farmaceutica a investire in farmaci innovativi sia comunque ineludibilmente soggetta a manipolazione industriale,¹⁶ quand'anche ispirata da principi positivi come nel caso dei due modelli svedese e inglese di tipo *pull*, la logica di fondo della nostra proposta è quella di limitare in modo radicale gli effetti negativi indotti dalla fissazione di prezzi irrazionali e spostarsi verso la pianificazione di budget razionali.¹⁸ Nello sforzo di indirizzare il consumo di farmaci verso i bisogni sanitari

essenziali attraverso soluzioni relativamente facili da gestire, la determinazione dei prezzi nazionali nei paesi UE potrebbe essere drasticamente semplificata standardizzando i costi unitari dei farmaci rimborsabili inclusi nelle stesse classi terapeutiche. Dopo avere deciso in base a criteri esclusivamente clinici quali farmaci abbiano i requisiti necessari per essere rimborsati in base alla loro efficacia relativa, le autorità nazionali potrebbero rimborsare tutte le unità prescritte su base mensile allo stesso costo per classe terapeutica. Inoltre, i costi unitari potrebbero essere modificati nel corso dell'anno per rispettare i budget di spesa qualora i volumi finali variassero sostanzialmente rispetto a quelli inizialmente stimati a fini budgetari. Infine, supponendo che tutti i farmaci rimborsabili siano parimenti essenziali per la salute della popolazione, i costi unitari dovrebbero variare assai di meno da una classe terapeutica all'altra, in modo da ridurre drasticamente l'attuale (inaccettabile) enorme divario fra prezzi troppo bassi (ad esempio per gli antibiotici) e troppo elevati (ad esempio per i farmaci oncologici).

Concludendo, siamo convinti che l'adozione di questa strategia regolatoria consentirebbe alle autorità pubbliche di sfruttare assai meglio il loro enorme potere di acquisto per i farmaci essenziali a favore dei cittadini Europei, contribuendo nel contempo a limitare l'indirizzo degli investimenti in R&S delle aziende farmaceutiche soprattutto in funzione dei prezzi attesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Phuong JM, Penm J, Chaar B, et al. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215837.
2. Shafiq N, Pandey AK, Malhotra S, et al. Shortage of essential antimicrobials: a major challenge to global health security. *BMJ Glob Health*. 2021;6(11):e006961.
3. Bochenek T, Abilova V, Alkan A, et al. Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. *Front Pharmacol*. 2018;8:942.
4. Fox ER, Sweet BV, Jensen V. Drug shortages: a complex health care crisis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):361-73.
5. Jit M, Ng DHL, Luangasanatip N, et al. Quantifying the economic cost of antibiotic resistance and the impact of related interventions: rapid methodological review, conceptual framework and recommendations for future studies. *BMC Med*. 2020;18(1):38.
6. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, et al.; 21st WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):18-20.
7. WHO Regional Office for Europe and European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2022 data: executive summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023.
8. Gotham D, Moja L, van der Heijden M, et al. Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States. *Health Policy*. 2021;125(3):296-306.
9. Glover RE, Manton J, Willcocks S, Stabler RA. Subscription model for antibiotic development. *BMJ*. 2019;366:l5364.
10. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, et al. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):1118.
11. Anderson M, Mossialos E. Incentivising antibiotic research and development: is the UK's subscription payment model part of the solution? *Lancet Infect Dis*. 2020:162-3.
12. Renwick M, Mossialos E. What are the economic barriers of antibiotic R&D and how can we overcome them? *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(10):889-92.
13. Glover RE, Singer AC, Roberts AP, Kirchhelle C. The antibiotic subscription model: fostering innovation or repackaging old drugs? *Lancet Microbe*. 2023;4(1):e2-e3.
14. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016;69(2):73-88.
15. Angelis A, Polyakov R, Wouters OJ, et al. High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. *BMJ*. 2023;380:e071710.
16. Garattini L, Padula A. Pharmaceutical pricing conundrum: time to get rid of it? *Eur J Health Econ*. 2018;19(8):1035-8.

-
17. Garattini L, Padula A. Competition in pharmaceuticals: more product- than price-oriented? Eur J Health Econ. 2018;19(1):1-4.
 18. Garattini L, Padula A. Pharmaceutical expenditure control in Europe: time to move from pricing to budgeting? J R Soc Med. 2020;113(3):93-7.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".

POLITICA DEL FARMACO IN EUROPA: GIUNTA L'ORA PER UNA SOLUZIONE COMUNE SENZA PREZZI?

Livio Garattini, Antonino Mazzone, Paola De Compatri, Alessandro Nobili

QUADRO ECONOMICO

Nel corso dell'ultimo decennio i prezzi dei nuovi farmaci sono drasticamente aumentati, diventando una sfida importante per i sistemi sanitari e accentuando i valori assai divergenti che caratterizzano mercato e medicina.¹ E' un dato di fatto che oggi troppi farmaci nuovi vengono lanciati con prezzi insostenibili anche nei paesi a reddito elevato e la negoziazione di prezzi stellari è considerata un obiettivo cruciale per l'industria farmaceutica multinazionale al fine di massimizzare in tutto il mondo i propri profitti e spingere sempre più in alto i valori di titoli e azioni.²

La spesa farmaceutica, come qualsiasi altra spesa, è il risultato del prodotto di volumi e prezzi. Mentre i primi sono al giorno d'oggi potenzialmente più semplici da monitorare e valutare da parte delle autorità sanitarie grazie alla disponibilità dei grandi database amministrativi, i secondi risultano sempre più fuori controllo. D'altronde, era facilmente prevedibile che ciò accadesse in una tipica situazione di 'fallimento del mercato' come quella dei farmaci, in cui per definizione la domanda non può incrociare l'offerta in modo concorrenziale.³ Un concetto base dell'economia è che in un comune mercato il prezzo deriva dall'incrocio fra le curve di domanda e offerta; tuttavia, vi sono mercati nei quali i consumatori non scelgono e non pagano direttamente i prodotti acquistati, come nel caso dei farmaci. I farmaci sono prevalentemente prescritti dai medici ai pazienti e principalmente finanziati dalla spesa pubblica nei sistemi di welfare più consolidati come quelli dei Paesi Europei Occidentali. Dal momento che tutti i prezzi dei farmaci vengono

necessariamente fissati attraverso decisioni arbitrarie a prescindere dal metodo utilizzato, le inevitabili conseguenze sono una distorsione dei prezzi relativi dei singoli prodotti e un'allocazione irrazionale delle risorse finanziarie nel settore farmaceutico, dagli investimenti in ricerca a monte fino alle spese sanitarie a valle.⁴ Mentre i sostenitori dell'industria farmaceutica rivendicano che i prezzi elevati sono necessari per supportare le ingenti spese da sostenere per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci,⁵ gli osservatori critici sostengono che i profitti attuali non possono essere ancora a lungo giustificati.⁶ Le argomentazioni a favore dell'industria sembrano attualmente più difficili da accettare in seguito al crescente spostamento da parte delle grandi aziende farmaceutiche dallo sviluppo interno di nuovi farmaci alla loro acquisizione da piccole imprese start-up.⁷ Questa tendenza sposta il rischio dell'innovazione dall'industria ai governi e agli investitori pubblici che supportano la ricerca di base. Dopodiché, risulta tuttora necessario un marketing aggressivo per fare prescrivere farmaci costosi che spesso differiscono solo marginalmente fra loro,⁸ con la cosiddetta 'medicina personalizzata' che contribuisce a creare un ambiente ideale per la differenziazione dei prezzi di nuovi farmaci comunque assai simili, spostando il successo di mercato dai tradizionali farmaci 'blockbuster' a quelli di 'nicchia'.⁹

SCENARIO ALTERNATIVO

Alla luce delle caratteristiche economiche del mercato farmaceutico, in questa sede viene avanzata una proposta a livello di Unione Europea (UE) che tiene conto dei limiti intrinseci precedentemente evidenziati e cerca di offrire una soluzione semplice e ragionevole per gestire la rimborsabilità e la spesa dei farmaci negli stati membri.

Lista Positiva Europea

La prima proposta è quella di espandere decisamente il ruolo attuale dell'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA) e le sue procedure, che fino ad oggi sono state limitate alla sicurezza e all'efficacia assoluta dei nuovi farmaci da approvare. L'attuale politica di EMA permette all'industria farmaceutica di limitarsi a condurre clinical trials (d'ora in poi CT) a basso rischio sui nuovi farmaci, di superiorità rispetto al placebo o di non inferiorità

rispetto ai comparatori attivi, posponendo l'eventuale raccolta di dati solidi e di *real practice* per valutare il loro valore aggiunto rispetto alle terapie esistenti (*standard of care*) successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). In ultima analisi, questo approccio genera un elevato livello di incertezza per i decisori nazionali e, come conseguenza, scelte assai diverse in materia di rimborsabilità dei farmaci a livello di singole nazioni.¹⁰ Il ruolo istituzionale di EMA dovrebbe essere rafforzato, espandendo i suoi compiti dalle valutazioni meramente preliminari di rischio-beneficio dei farmaci alle analisi di efficacia relativa.¹¹ Grazie all'adozione di una nuova regolamentazione, EMA dovrebbe essere messa in condizione di classificare i nuovi farmaci in base al loro potenziale contenuto innovativo esclusivamente in due classi:

- i) farmaci che affrontano importanti 'bisogni insoddisfatti' a livello clinico (presumibilmente una minoranza assai ristretta);
- ii) farmaci per malattie che possono essere già trattate in modo efficace (assai probabilmente la stragrande maggioranza dei nuovi farmaci).

Per quanto concerne la prima classe, EMA potrebbe condurre periodicamente degli studi per enfatizzare il livello di priorità dei 'bisogni insoddisfatti' che realmente impattano in materia di salute pubblica, al fine di contribuire a orientare in anticipo la ricerca dell'industria e lo sviluppo di prodotti verso aree terapeutiche ritenute prioritarie. Quanto alla seconda classe, EMA dovrebbe raggruppare i nuovi farmaci con quelli già presenti sul mercato e sovrapponibili sotto il profilo terapeutico. Ciò richiederebbe la conduzione di CT *head-to-head* di superiorità rispetto ai comparatori attivi per ottenere l'AIC della stragrande maggioranza dei farmaci, al fine di prendere decisioni giustificate sulla loro potenziale rimborsabilità. Sebbene sia doveroso riconoscere che condurre CT randomizzati comparativi con controlli attivi è difficile e richiede schemi regolatori molto rigorosi, d'altro canto è innegabile che non esiste un disegno ideale per studi veloci, poco costosi e imparziali per condurre analisi di efficacia relativa.¹² Per questo motivo, EMA dovrebbe forzare l'industria farmaceutica a condurre CT *head-to-head* di Fase III per l'AIC della maggior parte dei nuovi farmaci, in modo tale da poter valutare seriamente il loro valore terapeutico aggiunto. Coerentemente, una volta deciso quali farmaci vadano ammessi alla rimborsabilità a livello europeo in base

alla loro efficacia relativa, EMA dovrebbe anche assumersi la responsabilità di eventuali esclusioni dalla lista positiva dei farmaci già commercializzati che abbiano dimostrato (in base all'evidenza) di essere meno efficaci rispetto ai loro comparatori. Seguendo questa logica, dal momento che non esiste un criterio condiviso per classificare le malattie in base alla loro importanza, si potrebbe solamente assumere che tutti i farmaci efficaci giudicati rimborsabili da EMA dovrebbero essere considerati parimenti essenziali per la salute della gente indipendentemente dalla patologia trattata e dalla data dell'AIC.

Schema di Budget Nazionale

Una volta deciso da parte di EMA quali farmaci siano ammissibili alla rimborsabilità nei paesi della UE, le autorità sanitarie nazionali dovrebbero abbandonare definitivamente la fissazione dei prezzi dei singoli farmaci e orientarsi verso la definizione di budget di spesa farmaceutica.³ Al fine di evitare qualsiasi cambiamento traumatico per l'industria farmaceutica all'inizio del nuovo processo, il primo budget farmaceutico potrebbe essere stimato in modo del tutto equivalente alla spesa farmaceutica complessiva rimborsata nell'anno precedente a livello nazionale. Successivamente, negli anni a seguire, i budget nazionali potrebbero essere fissati annualmente come una percentuale della spesa sanitaria complessiva piuttosto che in base a variabili macroeconomiche (ad es. Il Prodotto Interno Lordo - PIL), al fine di ancorare la spesa farmaceutica all'efficienza del sistema sanitario e non alla ricchezza economica del paese.¹³ In caso di sfioramento della spesa rispetto al budget, alle aziende farmaceutiche dovrebbe essere imposto di restituire tutta l'extra spesa in modo proporzionale alla crescita dei propri fatturati per rispettare il budget annuale, con una cadenza quadrimestrale a livello ideale. L'abbandono di qualsiasi tipo di schema di prezzo e il controllo della spesa totale per rispettare i budget fissati a livello annuale è la soluzione più razionale per governare la spesa farmaceutica nel lungo periodo, come ci è stato storicamente insegnato dalla lunga esperienza inglese.¹⁴ La sola parziale eccezione potrebbe essere costituita dai (pochi) farmaci innovativi inclusi da EMA nella prima classe, per la quale potrebbe essere stimato un budget annuale specifico in base al mix delle patologie interessate (ad es. malattie rare e croniche). Per quanto riguarda le altre due componenti commerciali della catena di fornitura, alle aziende farmaceutiche dovrebbe essere concesso di negoziare

liberamente i prezzi dei propri farmaci con grossisti e dettaglianti (ovvero le farmacie territoriali), come accade all'interno di qualsiasi catena di commercio fra operatori privati e ad oggi solamente in Olanda e nel Regno Unito per i farmaci.¹⁵ Di fatto, gli operatori privati rappresentano la stragrande maggioranza del totale anche nella catena del farmaco in tutti i paesi Europei, motivo per cui le libere negoziazioni commerciali fra i vari attori sarebbero del tutto giustificate. In aggiunta al reddito indotto dalle negoziazioni commerciali fra operatori della catena, le autorità sanitarie potrebbero limitarsi a versare una quota fissa alle farmacie territoriali per il servizio pubblico erogato di distribuzione al pubblico sul territorio (ad esempio, una somma forfettaria inferiore a €2 per confezione come accade nel Regno Unito), da aggiornare su base annua in funzione dei tassi di inflazione/deflazione nazionali.

PROPOSTA

Il trend crescente dei prezzi dei farmaci sta diventando un problema politicamente insostenibile anche nei paesi Europei più ricchi. Una lezione storica da trarre dall'esperienza del Regno Unito è che qualsiasi tipo di schema adottato per la fissazione dei prezzi dei farmaci risulta un esercizio assai discutibile e inevitabilmente soggetto a scelte discrezionali, che possono sembrare tanto scienza quanto arte a prescindere dal metodo adottato.¹⁶ Al fine di mantenere la spesa farmaceutica sotto controllo e ristabilire un equilibrio ragionevole fra le finalità di equità pubblica delle autorità sanitarie e gli obiettivi di profitto degli attori privati della catena commerciale del farmaco (produzione, ingrosso e dettaglio), l'UE deve urgentemente cambiare la politica del farmaco in materia di AIC, rimborsabilità e prezzi, adottando nuove soluzioni tanto radicali quanto relativamente semplici da gestire.

Coerentemente, in questa sede viene effettuata una proposta a due fasi, la prima da applicare a livello continentale e la seconda successivamente a livello nazionale. Innanzitutto, le autorità europee dovrebbero sfruttare nel migliore dei modi il ruolo (assai costoso) di EMA, estendendo i suoi attuali compiti istituzionali dall'AIC dei nuovi farmaci meramente basata sulla sicurezza e sull'efficacia preliminare alla loro rimborsabilità selettiva. Ciò implicherebbe rendere EMA responsabile di una lista

positiva europea basata sull'efficacia relativa da adottare in tutti i paesi UE, eliminando in pratica qualsiasi differenza in materia di rimborsabilità dei farmaci a livello di singola nazione. In secondo luogo, tutte le agenzie farmaceutiche delle nazioni UE dovrebbero abbandonare la negoziazione (arbitraria) dei prezzi, che raramente (per non dire mai) possono essere giudicati concorrenziali in un contesto di 'fallimento del mercato' come la sanità, ponendo fine anche alla saga dell'HTA ad essa correlata.¹⁷ In alternativa, le autorità nazionali dovrebbero passare alla gestione di schemi budgetari complessivi per ottimizzare nei loro paesi la sostenibilità di lungo periodo della spesa farmaceutica, rendendo finanziariamente responsabili solamente le aziende farmaceutiche nel caso di potenziali sforamenti per semplificare i processi di payback; lasciandole però al contempo completamente libere di trattare a livello commerciale con gli altri operatori all'ingrosso e al dettaglio della catena di fornitura. Una siffatta politica nazionale, accompagnata da linee guida di appropriatezza prescrittiva e buona pratica clinica elaborate dalle agenzie farmaceutiche,¹³ dovrebbe contribuire anche a orientare in modo più razionale il consumo di farmaci verso i bisogni sanitari reali di ogni nazione.

Concludendo, siamo convinti che una politica comune a livello UE sia la più indicata nel lungo periodo per migliorare i modelli di prescrizione farmaceutica e mantenere sotto controllo la spesa farmaceutica nelle nazioni europee.

E' giunta l'ora di condividere una politica farmaceutica semplice e razionale a livello comunitario per superare le grandi debolezze ereditate in questo settore da contesti nazionali assai eterogenei, spesso condizionati da lobbies commerciali storicamente potenti e tuttora assai influenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghinea N. The increasing costs of medicines and their implications for patients, physicians and the health system. *Intern Med J.* 2024;54(4):545-50.
2. Morgan SG, Bathula HS, Moon S. Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ.* 2020;368:l4627.
3. Garattini L, Finazzi B, Mannucci PM. Pharmaceutical pricing in Europe: time to take the right direction. *Intern Emerg Med.* 2022;17(4):945-8.
4. Frakt AB, Chernew ME. The Importance of Relative Prices in Health Care Spending. *JAMA.* 2018;319(5):441-2.
5. Shaikh M, Del Giudice P, Kourouklis D. Revisiting the Relationship Between Price Regulation and Pharmaceutical R&D Investment. *Appl Health Econ Health Policy* 2021;19(2):217–29.
6. Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet.* 2017;389(10067):403-76.
7. Moors EH, Cohen AF, Schellekens H. Towards a sustainable system of drug development. *Drug Discov Today.* 2014; 19(11):1711-20.
8. Lexchin J. The relation between promotional spending on drugs and their therapeutic gain: a cohort analysis. *CMAJ Open.* 2017;5(3):E724-E728
9. Chandra A, Garthwaite C. The Economics of Indication-Based Drug Pricing. *N Engl J Med.* 2017;377(2):103-106.
10. Bloem LT, Vreman RA, Peeters NWL, et al. Associations between uncertainties identified by the European Medicines Agency and national decision making on reimbursement by HTA agencies. *Clin Transl Sci* 2021;14(4):1566–77.
11. Curto A, van de Vooren K, Garattini L. Market approval for drugs in the EU: time to change direction? *Eur J Health Econ.* 2017;18(8):933-6.
12. Eichler HG, Thomson A, Eichler I, Schneeweiss S. Assessing the relative efficacy of new drugs: an emerging opportunity. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(7):443-4.
13. Mills M, Kanavos P. Do pharmaceutical budgets deliver financial sustainability in healthcare? Evidence from Europe. *Health Policy.* 2020;124(3):239-51.
14. Rodwin MA. How the United Kingdom Controls Pharmaceutical Prices and Spending: Learning From Its Experience. *Int J Health Serv.* 2021;51(2):229-37.
15. Garattini L, Nobili A, Mannucci PM. Public regulation of private pharmacies in the European Union: time for a logical solution for retail distribution. *Intern Emerg Med.* 2024;19(6):1525-8.
16. Brooks E, Geyer R. Can a medical need clause help manage the growing costs of prescription drugs in the EU? *Health Econ Policy Law.* 2016;11(2):179-92.
17. Garattini L, Bozzetto M, Nobili A, Mannucci PM. Health technology assessment for pharmaceuticals in the European Union: what lessons after two decades? *Intern Emerg Med.* 2022;17(5):1251-3.