

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

Livio Garattini, Antonino Mazzone, Paola De Compadri, 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.