



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE ECONOMICHE ED AZIENDALI  
"M.FANNO"**

**CORSO DI LAUREA IN ECONOMIA**

**PROVA FINALE**

**"POLITICHE DI PREZZO, RIMBORSO E ACCESSO AI FARMACI IN  
ITALIA ED EUROPA: UN'ANALISI COMPARATIVA"**

**RELATORE:**

**CH.MO PROF. REBBA VINCENZO**

**LAUREANDO/A: STANISCA CAMILLO**

**MATRICOLA N. 1163926**

**ANNO ACCADEMICO 2019 – 2020**

# Indice

<b>Indice</b>	<b>1</b>
<b>Introduzione</b>	<b>2</b>
<b>Capitolo 1: Caratteristiche dei sistemi farmaceutici nazionali</b>	<b>3</b>
1.1 Italia	3
1.2 Francia	6
1.3 Regno Unito	9
1.4 Svezia	12
<b>Capitolo 2: Le politiche di prezzo e rimborso dei farmaci in Europa</b>	<b>14</b>
2.1 Politiche di prezzo	15
2.1.1 Internal Price Referencing	15
2.1.2 External Price Referencing	15
2.1.3 Value Based Pricing	16
2.1.4 Appalti	18
2.2 Politiche di rimborso	19
2.2.1 Italia	19
2.2.2 Francia	19
2.2.4 Regno Unito	20
2.2.5 Svezia	20
2.3 Politiche per farmaci specifici	21
2.3.1 Farmaci ad alto costo	21
2.3.2 Farmaci orfani	23
2.3.3 Farmaci generici e biosimilari	24
<b>Capitolo 3: Il processo di negoziazione e rimborso dei farmaci in Italia: criticità e proposte di riforma</b>	<b>26</b>
3.1 Time to market	26
3.2 Negoziazione, Prezzo e Rimborso	27
3.3 Meccanismi di controllo della spesa dei farmaci rimborsati dal SSN	29
3.4 Trasparenza	31
<b>Conclusione</b>	<b>33</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>34</b>

## Introduzione

Il presente elaborato analizza il sistema farmaceutico italiano in rapporto a quello francese, britannico e svedese, con l'obiettivo di trarne spunti utili per le politiche di prezzo e rimborso dei farmaci rientranti nei livelli essenziali di assistenza del Servizio sanitario nazionale. Nel primo capitolo sono trattati i sistemi sanitari dei Paesi presi in considerazione per quanto riguarda finanziamento, organizzazione, struttura e funzionamento dei sistemi farmaceutici. Il secondo capitolo analizza le politiche di accesso e rimborso ai farmaci. Vengono dunque descritte le diverse procedure negoziali e i principali strumenti messi in atto per garantire un'allocazione efficiente delle risorse e la competitività dei mercati nazionali, oltre che per assicurare una copertura sanitaria ottimale. Il terzo capitolo è incentrato sulla situazione italiana e, in particolare, illustra alcune criticità e proposte di riforma. Nello specifico sono stati affrontati i temi del time to market, della procedura di negoziazione, prezzo e rimborso, del controllo della spesa dei farmaci rimborsati dal SSN e della trasparenza.

## Capitolo 1: Caratteristiche dei sistemi farmaceutici nazionali

Assicurare un accesso equo a medicinali essenziali, vaccini e tecnologie e il loro uso appropriato è una funzione chiave del sistema sanitario (WHO 2007). Esaminiamo ora le caratteristiche principali di alcuni sistemi farmaceutici europei che possono offrire alcune utili indicazioni per il SSN italiano.

### 1.1 Italia

In Italia il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è finanziato mediante imposte erariali e regionali. Lo Stato decide l'ammontare del finanziamento totale e la ripartizione su base regionale e definisce i servizi essenziali che le regioni sono tenute ad offrire (LEA).

**Tab. 1 Elementi di sintesi della spesa sanitaria e farmaceutica in Italia**

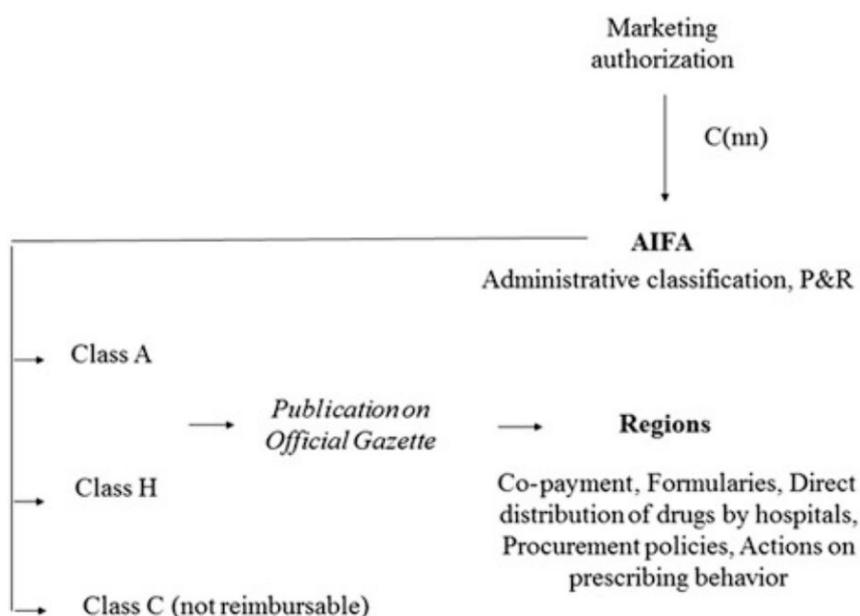
2018 o anno più prossimo	
Popolazione	60,421.760
PIL pro capite PPA (US\$)	37,450.2
Spesa sanitaria corrente complessiva pro capite PPA 2018 (EUR)	2,999.5
Spesa sanitaria complessiva corrente su PIL	8,8%
Spesa sanitaria corrente pubblica su spesa sanitaria corrente complessiva	74,2%
Spesa farmaceutica pro capite 2018 (EUR)	526
Spesa farmaceutica pubblica su spesa farmaceutica complessiva	62%

Fonte: OECD Health Statistics 2019

Le regioni godono di grande autonomia decisionale nelle politiche farmaceutiche. Infatti possono stabilire formulari vincolanti per i farmaci, regolare il processo di procurement e distribuzione diretta dei farmaci per gli ospedali, oltre a stabilire ticket e influenzare il comportamento prescrittivo. Inoltre un tetto sulla spesa farmaceutica nazionale (7,96% per la spesa convenzionata e 6,69% per gli acquisti diretti, più due fondi del valore di EUR 500

milioni annui di ciascuno per l'acquisto di medicinali innovativi oncologici e non oncologici) vincolano la spesa. Se il tetto per la spesa territoriale viene superato, l'industria farmaceutica e i distributori pagheranno la differenza. In caso analogo di sfioramento del tetto sulla spesa ospedaliera saranno regioni e compagnie farmaceutiche a coprire il deficit in maniera simmetrica (50%). Il payback viene ora stabilito in proporzione alla quota di mercato delle compagnie farmaceutiche nell'anno precedente.

**Figura 1** Accesso al mercato per i farmaci in Italia



Fonte: Jommi and Minghetti, 2015

In Italia il coordinamento per l'accesso dei farmaci sul mercato è effettuato da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), ente autonomo sorvegliato del Ministeri dell'Economia e della Salute. L'AIFA segue l'intero percorso di accesso al mercato di un farmaco, dall'autorizzazione e la negoziazione fino alla farmacosorveglianza e la selezione dei pazienti che ne beneficeranno.

Il processo di determinazione del prezzo e della classificazione ai fini della rimborsabilità di un farmaco viene avviato dall'invio dell'azienda farmaceutica dell'istanza di prezzo e rimborso del farmaco, sottoponendo il dossier ad AIFA. Per la valutazione dell'efficacia ed innovatività di un farmaco, l'AIFA si avvale del supporto della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) mentre per la successiva negoziazione e rimborsabilità del farmaco, tenendo conto anche dei dati dei consumi e della spesa farmaceutica forniti dall'Osservatorio

Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed), l'AIFA si avvale del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR).

La valutazione da parte dell'AIFA si articola in tre fasi:

- Il CTS esprime parere vincolante sul valore terapeutico del farmaco, definendone il ruolo nello specifico contesto terapeutico, sul regime di fornitura, nonché sull'eventuale innovatività. Per questo scopo viene svolta un'analisi che prende in considerazione tre elementi principali:
  1. Il bisogno terapeutico, indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze di una popolazione di pazienti ed è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto. Viene valutato in cinque livelli (Massimo, Importante, Moderato, Scarso e Assente)
  2. Il valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili. Anche questo parametro viene graduato con gli stessi cinque livelli (Massimo, Importante, Moderato, Scarso e Assente)
  3. Qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta valutata secondo il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) in quattro livelli (Alta, Moderata, Bassa e Molto bassa)

Lo stato di farmaco innovativo genera alcuni vantaggi significativi. Infatti i ricavi dei farmaci innovativi sono esclusi dai payback nel caso di sfioramento del budget e possono essere prescritti anche se non presenti nei formulari regionali.

- Successivamente il CPR valuta il dossier e, se necessario, convoca l'azienda richiedente per la negoziazione. In questo passaggio la volontà principale è quella di ridurre l'impatto finanziario dei nuovi farmaci e spesso l'accesso di farmaci nuovi o costosi viene guidato da MEA (Managed Entry Agreements), specialmente per farmaci oncologici.
- Il risultato della negoziazione, in caso di ammissione alla rimborsabilità, viene sottoposto alla valutazione definitiva del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, che provvederà in caso di esito positivo a registrare il farmaco nella Gazzetta Ufficiale.

Tuttavia i prezzi negoziati dall'AIFA non corrispondono necessariamente a quelli effettivamente pagati dalle strutture sanitarie. Infatti prima di tutto potrebbero essere stati concessi sconti confidenziali all'interno di MEA, noti solo a regioni e ospedali in quanto rappresentano la loro base d'asta per le gare. Inoltre proprio gli ospedali riescono ad abbassare ulteriormente i prezzi attraverso strategie di gara aggressive (unendosi in gruppi di acquisto e indicando aste basate su molecole o classi terapeutiche).

Anche la distribuzione dei farmaci è strettamente regolata, attraverso leggi sui margini di grossisti e farmacisti. Attualmente i margini previsti sono del 3% per i grossisti e del 30,35% per le farmacie, mentre per i generici sono applicati margini più alti di otto punti percentuali, il cui costo è sostenuto dall'industria. Inoltre, nel caso in cui un farmaco sia incluso nelle liste di rimborso, le farmacie godono di sconti ulteriori influenzati dal fatturato delle stesse e dal prezzo dei farmaci (dal 3.75% per farmaci con prezzo inferiore a 25.82EUR fino al 19% quando il prezzo del farmaco supera i 154.94EUR). Le compagnie farmaceutiche sono invece libere di prezzare i farmaci non rimborsabili, ma possono incrementarli solamente negli anni dispari.

## **1.2 Francia**

Il sistema sanitario francese è di tipo "assicurazione sociale" e l'ente cardine per garantire il rimborso dei servizi sanitari è l'Assurance Maladie. Quest'ultima è diretta da una governance statale ed è fondata sul finanziamento pubblico. A coordinare le indicazioni governative con le unità locali sono le Agences Régionales de Santé (ARS).

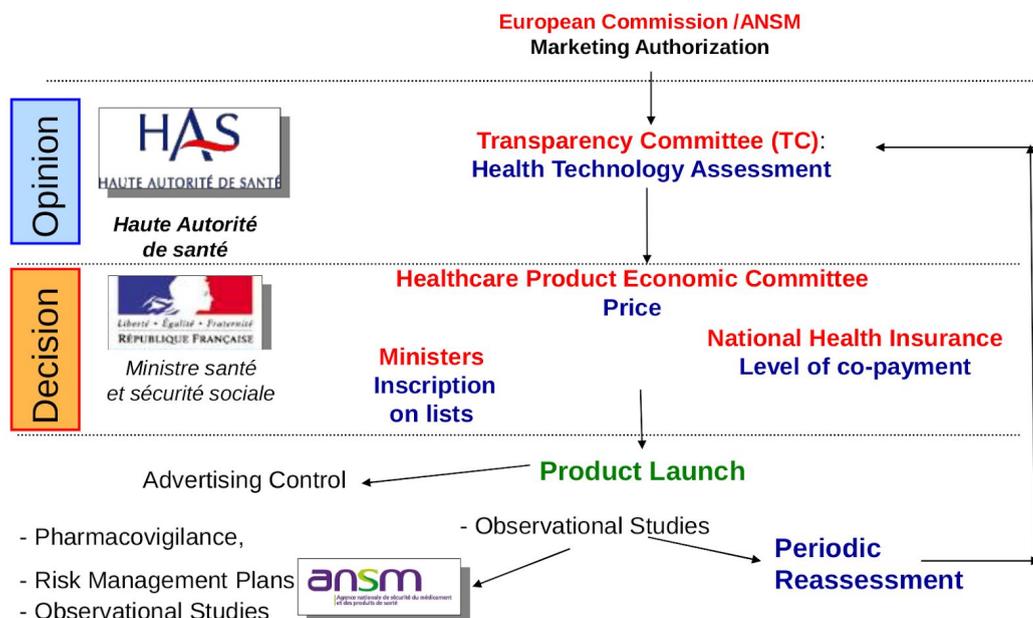
**Tab. 2 Elementi di sintesi della spesa sanitaria e farmaceutica in Francia**

2018 o anno più prossimo	
Popolazione	66,977.107
PIL pro capite PPA (EUR)	40,643.5
Spesa sanitaria corrente complessiva pro capite PPA 2018 (EUR)	4,344.6
Spesa sanitaria complessiva corrente su PIL	11,3%
Spesa sanitaria corrente pubblica su spesa sanitaria corrente complessiva	83,4%
Spesa farmaceutica pro capite 2018 (EUR)	571
Spesa farmaceutica pubblica su spesa farmaceutica complessiva	80%

Fonte: OECD Health Statistics 2019

I farmaci sono rimborsati sia nel settore ospedaliero che territoriale, ma sono diffuse forme assicurative volontarie (le mutuelles) per coprire le compartecipazioni (ticket).

**Figura 2** Accesso al mercato per i farmaci in Francia



Fonte: HAS, 2014

In Francia l'accesso di farmaci alle liste di rimborso è condizionata ad un procedimento di valutazione e contrattazione, nel quale è possibile individuare due fasi distinte.

Nella prima fase, dopo aver ricevuto l'accesso al mercato dall'European Medicines Agency (EMA) o dall'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), i farmaci devono essere sottoposti a valutazione da parte dell'Haute Autorité de Santé (HAS) per accedere alle liste di rimborso (una per le farmacie ospedaliere e una per quelle sul territorio). La valutazione viene effettuata da un comitato predisposto a questa funzione, il Transparency Committee, che ha 90 giorni di tempo per offrire considerazioni su tre aspetti principali:

- Valore terapeutico (Service médical rendu, SMR) calcolato in base a cinque parametri (Efficacia e sicurezza, Esistenza di alternative, Severità della malattia, Distinzione tra trattamenti preventivi o curativi e infine Impatto sulla spesa pubblica). Il risultato di questa analisi è un valore terapeutico espresso in una scala di cinque livelli (Massimo, Importante, Moderato, Debole e Insufficiente ai fini del rimborso).
- Valore terapeutico aggiunto (Amélioration du service médical Rendu, ASMR) viene valutata sostanzialmente l'innovatività di un farmaco rispetto ai concorrenti della sua stessa classe terapeutica, espressa in una scala di cinque intensità (vedi Tab. 3).
- Indicazioni sulla popolazione target che potrebbe beneficiare del trattamento, in maniera tale da comprendere meglio sia l'impatto di bilancio derivante dall'introduzione del farmaco, sia la grandezza della popolazione che trarrebbe vantaggio da questo intervento.

**Tab. 3** Misura del Valore Terapeutico Aggiunto

Therapeutic Added Value	Nomenclature
Major	ASMR I
Important	ASMR II
Moderate	ASMR III
Minor	ASMR IV
No clinical improvement	ASMR V

Fonte: HAS, 2014

Per quanto riguarda invece la seconda fase, la contrattazione e il rimborso dei farmaci, sono incaricati rispettivamente il CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) e l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie). Il CEPS si serve della valutazione

effettuata dall’HAS nella prima fase, la quale influenza notevolmente le strategie e i protocolli della fase due. Infatti, ai farmaci con un valore terapeutico aggiunto nel range ASMR I-III viene garantito un accesso più veloce al mercato eliminando il passaggio della negoziazione, mentre ad esempio farmaci valutati come ASMR V possono essere inseriti nelle liste di rimborso solo se hanno costi inferiori ai trattamenti standard. Tuttavia a decidere sull’iscrizione di un farmaco alle liste di rimborso è il Ministero della Salute.

Le case farmaceutiche possono invece stabilire liberamente i prezzi dei farmaci non rimborsabili. Tuttavia lo Stato esercita il controllo dei prezzi sia indirettamente, tramite il “coefficiente M”, che limita la crescita totale annua del mercato farmaceutico (Vogler et al, 2019), sia direttamente, con margini di remunerazione stabiliti sulle fasi di distribuzione dei farmaci. Ad esempio i distributori, secondo il decreto ministeriale del 26 Dicembre 2011, sono sottoposti ad un margine del 6,68% del prezzo calcolato prima della tassazione. Questo margine è valido per farmaci con prezzi nel range 0-450 EUR, al superamento del quale si azzerava. Anche la distribuzione in farmacia è regolata in diversi scaglioni da margini stabiliti nel decreto ministeriale del 12 Dicembre 2017 (Tab. 4).

**Tab. 4** Margini distribuzione in farmacia

Prezzo pre-tassazione (in Euro)	Margine
0-1,91	10%
1,92-22,90	21,4%
22,91-150	8,5%
150,01-1515	6%
Oltre 1515	0%

Fonte: Global Legal Insights, 2019

### 1.3 Regno Unito

Nel Regno Unito il Servizio Sanitario Nazionale (National health service, NHS) è l’acquirente principale dei prodotti farmaceutici. Politiche di controllo di prezzo sono attuate per farmaci di marca, mentre i generici competono in un contesto di libero mercato. La struttura del NHS varia nei quattro stati componenti il Regno Unito, ma per ragioni di semplicità ci

soffermeremo sul sistema inglese, che rappresenta di gran lunga il mercato principale. Un'altra distinzione valevole di menzione è la differenza di trattamento tra “primary care” (spesa territoriale) e “secondary care” (spesa diretta ospedaliera). Infatti mentre nella primary care ogni farmaco disponibile all'acquisto è rimborsabile, gli ospedali godono di un certo grado di autonomia e possono applicare i propri formulari.

**Tab. 5 Elementi di sintesi della spesa sanitaria e farmaceutica nel Regno Unito**

2018 o anno più prossimo	
Popolazione	66,460.344
PIL pro capite PPA (EUR)	41,011.5
Spesa sanitaria corrente complessiva pro capite PPA 2018 (EUR)	3,561.4
Spesa sanitaria complessiva corrente su PIL	9,6%
Spesa sanitaria corrente pubblica su spesa sanitaria corrente complessiva	77,1%
Spesa farmaceutica pro capite 2018 (EUR)	410
Spesa farmaceutica pubblica su spesa farmaceutica complessiva	67%

Fonte: OECD Health Statistics 2019

Riguardo al rimborso, per la spesa convenzionata opera in maniera piuttosto centralizzata il Community Pharmacy Contractual Framework, mentre sono presenti circa 200 CCGs (Clinical Commissioning Groups) per la spesa diretta. Inoltre esistono commissioners specializzati per malattie rare o i cui trattamenti siano costosi al punto da mettere in discussione la loro rimborsabilità da parte dei CCGs (alcune forme di cancro o malattie genetiche).

Le valutazioni dell'ente di Health Technology Assessment inglese (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) rivestono una notevole importanza. Infatti il servizio sanitario inglese è obbligato a rendere disponibili per il rimborso i prodotti approvati dal NICE in non più di tre mesi. Al contrario una valutazione negativa da parte dello stesso non implica l'ineleggibilità del farmaco al rimborso. Il NICE si propone di valutare i farmaci e le indicazioni più rilevanti e a maggior impatto. Per comprendere se un trattamento debba essere rimborsato dal NHS, il NICE affianca ad una procedura standard anche procedure specifiche per trattamenti altamente costosi per malattie tumorali e genetiche.

- La metodologia di valutazione standard porta solitamente all'accettazione di farmaci con ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) inferiore a 20,000£ per QALY (quality-adjusted life year), mentre un ICER superiore deve essere giustificato da particolari caratteristiche, come l'innovatività. Raramente il NICE ha approvato farmaci con ICER > 30,000£ con questa metodologia standard. I farmaci approvati vengono inoltre sottoposti a un test di impatto sul bilancio. Qualora infatti l'impatto sui primi tre anni dovesse essere stimato superiore a £20 milioni, una nuova rinegoziazione viene richiesta in maniera tale da abbassare i valori sotto questa soglia. Nel caso in cui invece un prodotto non abbia superato la valutazione di costo-efficacia o i dati clinici fossero incerti, rimane la possibilità di autorizzare l'ingresso tramite un Patient Access Scheme, l'equivalente di un MEA, dove accordi confidenziali (solitamente finanziari, ma anche legati alla performance) mitigano l'esposizione al rischio del NHS.
- In caso di tecnologie altamente specializzate o farmaci antitumorali il NICE segue protocolli diversi. Ad esempio è presente un fondo per medicinali oncologici (Cancer Drugs Funds, CDFs) che permette un accesso più veloce a trattamenti che hanno mostrato un alto potenziale. Inoltre per trattamenti di condizioni croniche ed altamente invalidanti, nel caso in cui siano circoscritti a un numero molto limitato di persone e siano adatti per un uso a vita, è previsto un percorso ad hoc, con obiettivi simili a quelli dei CDFs. In questo contesto sono state approvati farmaci con ICER fino a £300,000.

Il Regno Unito possiede, in aggiunta al NICE, anche altri due meccanismi fondamentali per controllare i costi del NHS, che operano esclusivamente sui farmaci di marca, in quanto i generici come è stato già detto sono posti in regime di concorrenza:

- Schema volontario (Voluntary scheme), un accordo non contrattuale tra Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) e il Department of Health and Social Care (DHSC). Questo accordo limita la crescita annua del mercato farmaceutico al 2% e impone uno schema di pagamento da effettuare al DHSC dalle case farmaceutiche, formato su di una percentuale fissa dei loro ricavi netti (5,9% per il 2020). Esso influisce anche sulla velocità di ingresso dei farmaci; tutti i farmaci innovativi riceveranno infatti una valutazione dal NICE.
- Schema obbligatorio, (Statutory scheme), che regola i rapporti con tutti i produttori non aderenti agli schemi volontari. Tutte le case farmaceutiche vengono sottoposte a schemi

di pagamento (14,7% per il 2020). Inoltre viene applicato un rigido controllo di prezzo, che impone ai medicinali in commercio da prima del 1 dicembre 2013 a mantenere i livelli di prezzo usati in quella data, con un lungo iter per negoziare un incremento di prezzo (le valutazioni vengono effettuate dal Ministero della Salute stesso).

Anche in Inghilterra sono diffuse meccanismi di gara e di cooperazione (gruppi d'acquisto) tra gli acquirenti, che mirano a ridurre ulteriormente i prezzi di listino. Una regolamentazione sui margini della distribuzione non è invece presente e sono quindi negoziati sconti da parte dei grossisti al momento dell'acquisto. I grossisti riescono a ottenere sconti di circa il 12,5% sul prezzo di listino, che viene passato per la maggior parte, circa il 10,5%, alle farmacie. Per quest'ultime il DHSC stabilisce inoltre un tetto di profitto massimo, fissato a £800 milioni, che se sfiorato viene ripagato attraverso riduzioni dei livelli di rimborso pagati alle farmacie.

#### 1.4 Svezia

La Svezia presenta un Servizio sanitario nazionale in cui lo Stato si occupa delle politiche sanitarie in generale, mentre 21 Consigli di Contea (raggruppati a loro volta in Regioni, per facilitare cooperazione e aumentarne l'efficienza) e le municipalità provvedono a fornire l'accesso ai servizi alla popolazione rispettivamente a livello regionale e locale.

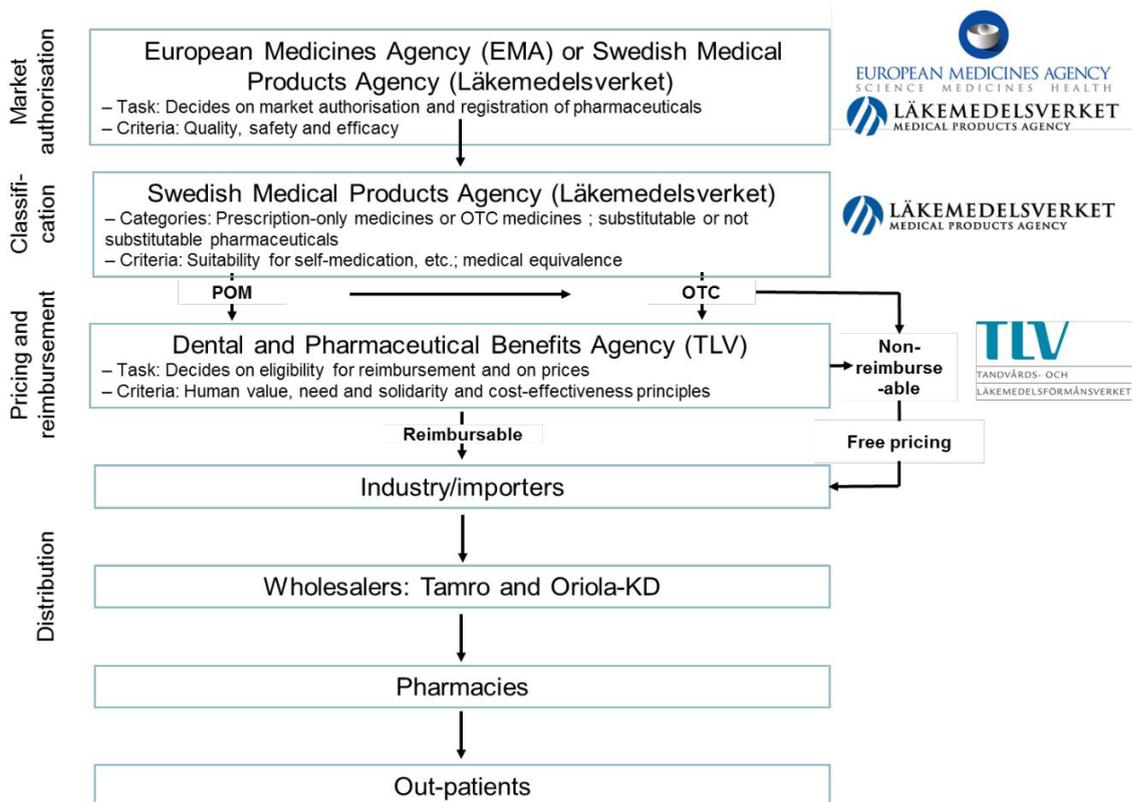
**Tab. 6 Elementi di sintesi della spesa sanitaria e farmaceutica in Svezia**

2018 o anno più prossimo	
Popolazione	10,175.214
PIL pro capite PPA (EUR)	47,084.3
Spesa sanitaria corrente complessiva pro capite PPA 2018 (EUR)	4,766.4
Spesa sanitaria complessiva corrente su PIL	11%
Spesa sanitaria corrente pubblica su spesa sanitaria corrente complessiva	83,9%
Spesa farmaceutica pro capite 2018 (EUR)	451
Spesa farmaceutica pubblica su spesa farmaceutica complessiva	54%

Fonte: OECD Health Statistics 2019

La spesa farmaceutica diretta è finanziata interamente dai Consigli di Contea, mentre è lo stato centrale a coprire i costi sostenuti dai Consigli di Contea per la spesa convenzionata attraverso i Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), una lista positiva di farmaci che godono di rimborsabilità dello stato.

**Figura 3** Accesso al mercato per i farmaci in Svezia



Fonte: Pontén et al, 2017

L'ente istituzionale svedese responsabile per l'accesso di un farmaco al mercato è la Medical Product Agency. Il farmaco viene sottoposto ad una valutazione (la cui durata massima è stabilita in 180 giorni ex lege) da parte della Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), un ente indipendente che decide sulla rimborsabilità e quindi sull'iscrizione di un farmaco ai PBS. Questa valutazione è basata sul valore complessivo del farmaco (Value-Based Pricing) ed è guidata da tre principi chiave: valore della vita umana; bisogno e solidarietà; costo-efficacia. Le decisioni di prezzo e di rimborso avvengono in maniera simultanea e solitamente sono prese nei riguardi di un prodotto in sé e non di specifiche

indicazioni. Tuttavia in caso di trattamenti la cui efficacia sia ancora incerta sono possibili accordi confidenziali tra i Consigli di Contea e i produttori per l'accesso al mercato. I MEA promossi sono solitamente accordi di risk-sharing, quindi non inficiano il prezzo di listino, ma eventualmente solo il costo del trattamento. La decisione finale del TLV viene presa dal Pharmaceutical Benefits Board, composto da un presidente e sei esperti: un economista sanitario, un clinico farmacologico, un rappresentante dei pazienti e tre assessori alla sanità (health care planners) dai Consigli di Contea.

Il sistema di prezzi viene regolato principalmente proprio dalle decisioni del TLV. Infatti i farmaci che non rientrano nel PBS possono essere prezzati liberamente e nel caso in cui facciano domanda per accedere al PBS ma non vengano giudicati costo-efficaci, la loro richiesta viene respinta. Nel caso in cui invece un farmaco, già presente nel PBS, voglia aumentare il prezzo viene delistato e deve sottoporsi nuovamente al processo di valutazione, giustificando l'incremento di prezzo. Per quanto riguarda i generici è la competizione a regolare il mercato e vengono previsto solamente dei tetti massimi di costo (dal 35% di differenza dall'originatore fino al 65% a seconda dei livelli raggiunti dalla concorrenza). Inoltre, per stimolare ulteriormente la competizione, mensilmente viene scelto tramite asta un solo generico (per indicazione) che sarà fornito in farmacia.

Riferendoci alla distribuzione, la Svezia non prevede dei margini per i grossisti, ma il prezzo negoziato dal TLV è fissato come prezzo di acquisto da parte delle farmacie. Dunque i grossisti negoziano direttamente con le case farmaceutiche per guadagnarsi un margine di profitto. Al contrario per le farmacie sono previsti mark-up crescenti con un tetto massimo, che dipendono dalla natura del prodotto (generico, di marca, OTC). Per i cittadini svedesi è prevista una franchigia (circa EUR 236) oltre la quale sarà lo stato a coprire le spese.

## Capitolo 2: Le politiche di prezzo e rimborso dei farmaci in Europa

### 2.1 Politiche di prezzo

#### 2.1.1 *Internal Price Referencing*

L'Internal Price Referencing (IPR) può fungere sia da politica di prezzo che di rimborso. L'IPR consiste nel collegare il prezzo di un farmaco a quello di medicinali identici o simili all'interno dello stesso Paese. Le forme più diffuse sono quelle di price links tra farmaci generici o biosimilari e i rispettivi originatori. Francia e Italia sono gli unici Paesi tra quelli presi in considerazione ad utilizzare l'IPR come politica di prezzo, mentre un meccanismo simile è presente anche in Svezia. E' stato dimostrato che la decrescita di prezzo dagli originatori in presenza di IPR è inferiore a quella realizzata in un contesto di libera concorrenza (Kanavos et al 2008), poiché ne risulta un minor incentivo per le case farmaceutiche ad abbassare i prezzi sotto quello stabilito come riferimento (Ferrario et al 2020). In Italia i farmaci generici devono avere un prezzo di almeno il 20% più basso degli originatori (Folino et al 2008), mentre in Francia il prezzo viene calcolato come il 45% del prezzo dell'originatore, soggetto ad un'ulteriore diminuzione del 7% nel caso in cui dopo 18 mesi la penetrazione dei generici superi il 60% (Lopes et al 2011). In Svezia invece è presente un meccanismo di tetto sul prezzo di acquisto. Questo non opera in maniera automatica con l'ingresso di un farmaco generico sul mercato, bensì è vincolato dal verificarsi di alcuni criteri. Infatti viene stabilito un tetto del 65% del prezzo iniziale di un farmaco quando, a seguito di almeno sei mesi di competizione, il prezzo dello stesso diminuisce come minimo del 70% (Pontén et al 2017). Per quanto riguarda il price link dei biosimilari, in Italia coincide con quello dei generici, mentre in Francia lo sconto dall'originatore è minore in confronto ai generici e si attesta tra il 10 e il 20% (OECD 2018).

#### 2.1.2 *External Price Referencing*

L'External Price Referencing (EPR), a differenza dell'IPR, consiste controllare il prezzo di un farmaco confrontandolo con quello vigente in altri Paesi inclusi in un paniere. Francia e

Italia si servono dell'EPR come supporto aggiuntivo ad altre politiche di prezzo, mentre non viene utilizzato in alcun modo da Svezia e Regno Unito. Nello specifico, l'Italia non segue un protocollo standard nell'applicazione del EPR ed è anche l'unica ad usare questo metodo anche su farmaci off-label. In Francia l'EPR viene adottato in caso di medicinali innovativi. In Francia ad esempio è necessario la valutazione del farmaco di ASMR I, II o III (IV nel caso in cui il farmaco sostituisca un altro medicinale non soggetto a competizione da generici e il costo giornaliero del trattamento sia simile) da parte dell' HAS e il paniere di riferimento è composto da Germania, Italia, Spagna e Regno Unito. Inoltre il prezzo contrattato non deve essere inferiore al valore più basso registrato nel paniere (Lopes et al 2011; Rémuzat et al 2015). In generale gli EPR sono considerati delle valide fonti di supporto a politiche di prezzo più complesse. Il loro punto di forza è senz'altro l'immediatezza e la velocità di valutazione, la quale però viene a scapito dell'attendibilità dei risultati. Infatti l'ostacolo principale è senza dubbio la veridicità dei prezzi riportati nei listini dei vari Paesi, in quanto spesso, soprattutto per i farmaci innovativi e ad alto costo, sono frutto di accordi confidenziali. Ne consegue inoltre un interesse delle case farmaceutiche a commercializzare questa tipologia di farmaci dapprima nei Paesi ad alto reddito e disponibili a spendere di più e solo successivamente nelle nazioni con disponibilità economiche minori. Infatti attraverso questa forma di discriminazione di prezzo riescono a ritardare la diminuzione di prezzo dei loro farmaci dovuta all'effetto degli EPR. Un'altra variabile da tenere in considerazione è la scelta dei Paesi per il paniere, poiché selezionare nazioni troppo diverse da un punto di vista economico e demografico porta intuitivamente a valutazioni fuorvianti e prezzi potenzialmente inflazionati, oltre ad esporre ad un eventuale problema di volatilità del tasso di cambio (Vogler et al 2015; WHO 2015; Kanavos et al 2010).

### *2.1.3 Value Based Pricing*

Il Value Based Pricing (VBP) è un sistema di valutazione farmaco-economica che riconduce il prezzo di un farmaco in primis al suo valore intrinseco, mentre le implicazioni sulla sua sostenibilità finanziaria sono valutate in secondo piano (Lomas 2019). Si distinguono due diverse applicazioni del VBP: modelli diretti, nei quali valutazioni di costo-efficacia sono preponderanti e modelli indiretti, nella cui valutazione rientrano anche altri fonti di valore (Jommi et al 2020). Questo porta ad una certa eterogeneità dell'applicazione del VBP tra i

Paesi europei. Da un punto di vista pratico, per tradurre il valore di un farmaco in prezzo, è necessario definire un modello operativo che identifichi le fonti di valore (per es. bisogno non soddisfatto, qualità della vita o sopravvivenza), le misuri (per es. anni di vita guadagnati o valore terapeutico aggiunto) e riesca ad aggregarli (per es. come QALYs guadagnati) (Sussex et al 2013). Successivamente questi valori aggregati vengono convertiti in prezzo a seconda delle fonti di valore considerate nel modello.

In Inghilterra le considerazioni di costo-efficacia sono i driver principali per le valutazioni del NICE, che stabilisce esplicitamente le soglie di Willingness To Pay (WTP) tra i 20,000 e i 30,000£ in casi ordinari, influenzando indirettamente i prezzi stabiliti dalle case farmaceutiche ed eventuali MEAs. Questo sistema ha sicuramente il pregio di essere chiaro, semplice e abbastanza prevedibile, tuttavia ne conseguono anche alcune criticità. Infatti considerare soltanto la WTP dei paganti porta di conseguenza a tralasciare la sostenibilità dei prezzi a lungo termine per l'industria farmaceutica e la sua innovatività (van Harten, 2017; Moreno et al, 2016). Inoltre in queste analisi costo-efficacia non considerano la grandezza della popolazione target di un farmaco (Moreno et al 2016), creando potenziali squilibri nella scelta delle priorità nell'allocazione dei fondi pubblici. Nel 2017 fu introdotto a questo proposito nel PPRS una valutazione dell'impatto sul bilancio per tecnologie la cui incidenza fosse stimata superiore ai £20 milioni.

In Francia e in Italia i farmaci sono invece negoziati sulla base del loro valore terapeutico aggiunto. In Francia quest'ultimo viene classificato su cinque livelli, di cui i primi tre (ASMR I-III) possono ambire a un price premium. I produttori devono comunque fornire una valutazione costo-efficacia per farmaci il cui impatto stimato sul bilancio sia superiore a 20 milioni di euro per i primi tre anni. Non ci sono però elementi per definire chiaramente la correlazione tra valutazioni ASMR e di costo-efficacia e l'effettiva negoziazione del prezzo. Infatti è stato riportato che la Francia consideri una soglia di 50,000 - 250,000 Euro per QALY (Toumi et al 2017), ma non è conosciuto né l'effettivo utilizzo di questa soglia né il suo rapporto con le altre variabili. Al contrario per i farmaci orfani è stata riscontrata un'associazione positiva tra costo annuale del trattamento e valore terapeutico aggiunto, insieme alla presenza di alternative (Korchagina et al 2017). In Italia, il valore terapeutico aggiunto, il bisogno terapeutico e la qualità della prova sono presi in considerazione dall'AIFA per derivare l'innovatività di un farmaco (graduata in cinque livelli), che garantisce un accesso più rapido al mercato e può dare diritto a un price premium. Valutazioni di costo-efficacia non sono tuttavia obbligatorie, bensì sono suggerite per medicinali fortemente

innovativi o farmaci orfani. Quindi non sono presenti informazioni significative né su come venga valutato il valore terapeutico aggiunto né se ci sia un collegamento diretto tra price premium e valore terapeutico aggiunto.

La Svezia è l'unico Paese a presentare un sistema completamente integrato di VBP, nel quale decisioni di prezzo e rimborso sono prese in concomitanza. Inoltre i prezzi sono fissati dall'industria e quindi la decisione presa dalle autorità svedesi non include una negoziazione sul prezzo di listino. La valutazione del TLV può avere tre possibili esiti: rimborso incondizionato, senza alcuna restrizione; rimborso condizionato, ad uno specifico gruppo di pazienti o ristretto ad un'indicazione; non rimborsabilità del farmaco. In caso di trattamenti ad alto potenziale ma ancora non supportati da ampia documentazione sono possibili forme di MEA, applicate in un'ottica di divisione del rischio. I contratti stipulati sono quindi di Coverage with Evidence Development (CED) e la casa farmaceutica è quindi tenuta ad inviare ulteriori evidenze sulla validità del farmaco per continuare a godere di rimborsabilità dopo il periodo iniziale di rimborso condizionale, non andando ad influenzare il prezzo di listino (Ferrario et al 2013).

#### *2.1.4 Appalti*

Gli appalti vengono usati per contenere i prezzi dei farmaci a livello di singole strutture sanitarie (sia pubbliche che private) o da loro gruppi di acquisto. Tutti i Paesi considerati ne fanno ampio uso, tuttavia le varie implementazioni mostrano alcune differenze. In Francia e Svezia hanno generalmente durata di un anno e, nonostante l'economicità di un farmaco sia uno degli elementi più rilevanti, spesso viene premiata la capacità di una fornitura costante e sicura, per evitare mancanze di disponibilità. In Italia e in Inghilterra i processi di appalto sono alquanto aggressivi e a prevalere spesso è il criterio dell'economicità. Infatti spesso vengono costituiti gruppi di acquisto a livello regionale per appalti a livello anche di molecole o classi terapeutiche, includendo così sia farmaci di marca che generici. Al di fuori del settore in-patient il ricorso ad appalti o forme simili è decisamente minore. In Italia infatti è diffusa nei casi di distribuzione diretta e per conto, poiché avviene tramite le farmacie ospedaliere. In Inghilterra ad eccezione dei vaccini l'appalto non è una forma molto usata nel settore outpatient, mentre in Francia è del tutto assente. La Svezia presenta un sistema molto particolare di aste mensili a livello outpatient. Infatti, tra i farmaci soggetti a competizione,

soprattutto generici, ne viene scelto uno che verrà sostituito a livello delle farmacie. Infatti queste sono obbligate a dispensare il prodotto più economico e questa forma di asta permette di generare competizione riducendo il rischio di nascita di forme monopolistiche, che potrebbe verificarsi in aste di durata maggiore.

## **2.2 Politiche di rimborso**

### *2.2.1 Italia*

In Italia è l'AIFA a decidere della rimborsabilità di un farmaco e a pubblicare le liste di rimborso. Ne sono presenti due, una per il settore inpatient una per quello outpatient e sono entrambe di tipo positivo. A queste si affiancano i diversi formulari ospedalieri, che deliberano l'eleggibilità di un certo farmaco per l'utilizzo e il conseguente rimborso in un dato ospedale. Il SSN prevede la copertura totale dei farmaci acquistati da aziende sanitarie, mentre per i farmaci acquistati e dispensati in farmacie pubbliche sono previste anche forme di copayment. È infatti presente una quota fissa sulle prescrizioni (definita a livello regionale) e il pagamento a carico dell'acquirente della differenza di prezzo tra il farmaco acquistato e il livello massimo rimborsabile stabilito nei gruppi di riferimento. I farmaci vengono divisi a seconda della loro classificazione ATC 5 e il livello di rimborso è dato dal farmaco con il prezzo più basso presente in un certo gruppo. Complessivamente la spesa farmaceutica convenzionata pubblica ammontava nel 2018 al 78% di quella totale, mentre la parte restante è suddivisa tra differenza di prezzo di riferimento (11%), quota fissa (5%) e sconti garantiti alla filiera di distribuzione (6%).

### *2.2.2 Francia*

In Francia è il Ministero della Salute a decidere sulla rimborsabilità di un farmaco, mentre un comitato formato dai fondi assicurativi stabilisce la percentuale di rimborso. Solo i farmaci che dimostrino un beneficio clinico sono eleggibili di rimborso ed è presente una divisione basata sul SMR e sulla gravità della malattia per guidare le scelte. Per malattie gravi e farmaci con un valore terapeutico superiore la percentuale di rimborso è fissata al 65%, che scende fino al 15% per i farmaci con debole valore terapeutico. In ogni caso il comitato dei fondi

assicurativi ha un margine di manovra del 5% sui tassi stabiliti dal Ministero della Salute. Sono inoltre presenti due liste positive per i farmaci rimborsabili, una per il settore inpatient ed una per quello outpatient, affiancate dall'uso di formulari specifici negli ospedali. Inoltre è previsto un sistema di Internal Reference Pricing (Tarif Forfaitaire de Responsabilité, TFR), il quale raggruppa i farmaci con molecole appartenenti alla stessa classificazione ATC 5. Il tetto massimo di rimborsabilità, detto tariffa, viene posto uguale al prezzo dei generici (regolato per legge) e il loro tasso di rimborso viene basato su questa tariffa. Forme di co-payment sono presenti in varia natura. È prevista una tassa di 1 EUR per ogni visita dal medico e di 50 centesimi per ogni confezione di medicinale acquistata, entrambe con un tetto annuale fissato a EUR 50, da cui sono escluse alcune classi di persone particolarmente esposte (bambini, disabili, persone sotto un certo reddito e donne in gravidanza). Anche la differenza tra la percentuale di rimborso e il prezzo del farmaco è una forma di co-payment, tuttavia viene quasi sempre coperto da forme assicurative complementari.

#### *2.2.4 Regno Unito*

In tutti i Paesi facenti parte del Regno Unito i pazienti godono di copertura totale per la spesa farmaceutica negli ospedali del NHS. Nel settore outpatient, con l'eccezione dei farmaci presenti nelle liste negative di ciascun Paese, tutti i farmaci prescritti vengono rimborsati completamente per l'ammontare del prezzo di listino, corrispondente al prezzo contrattato dal governo. In Inghilterra viene applicato una compartecipazione a quota fissa di £9.15 per ogni farmaco prescritto. Alcune fasce della popolazione sono esentate da questo meccanismo, come minori di anni 16, anziani sopra i 60 anni, famiglie a basso reddito, donne incinte e alcuni pazienti affetti da condizioni croniche. Anche alcune categorie di farmaci sono esenti da compartecipazione, tra cui terapie per malattie sessualmente trasmissibili o forme tumorali.

#### *2.2.5 Svezia*

In Svezia il TLV decide della rimborsabilità dei farmaci, i quali vengono inseriti in una lista positiva. A differenza della maggior parte dei Paesi europei, liste di riferimento non sono previste e la copertura da parte del Servizio sanitario nazionale è totale, sia nel settore in-patient che outpatient. Questo è dovuto al fatto che nelle farmacie è prevista una

sostituzione obbligatoria con i generici, tra i quali mensilmente viene scelto tramite asta il più economico, che sarà quindi il sostituto del mese. Inoltre non è presente una lista di rimborso nazionale per l'ambito ospedaliero. La sanità svedese è infatti fortemente decentralizzata e sono i consigli di contea a decidere dei trattamenti da fornire e a finanziarli, coordinati a livello regionale. Tuttavia sono previste delle forme di co-payment, sotto forma di scoperto. Contee e municipalità sono libere di stabilire livelli diversi, tuttavia i pazienti hanno un tetto di spesa di circa 116 Euro per visite mediche, superato il quale i trattamenti vengono coperti in percentuale maggiore fino a 232 Euro dai consigli di contea. Superato quest'ultimo valore la spesa viene sostenuta per intero dai consigli di contea. È inoltre prevista esenzione totale per alcune categorie vulnerabili come minori, donne in gravidanza, anziani over 85 e alcuni gruppi di pazienti affetti da malattie trasmissibili come AIDS.

## **2.3 Politiche per farmaci specifici**

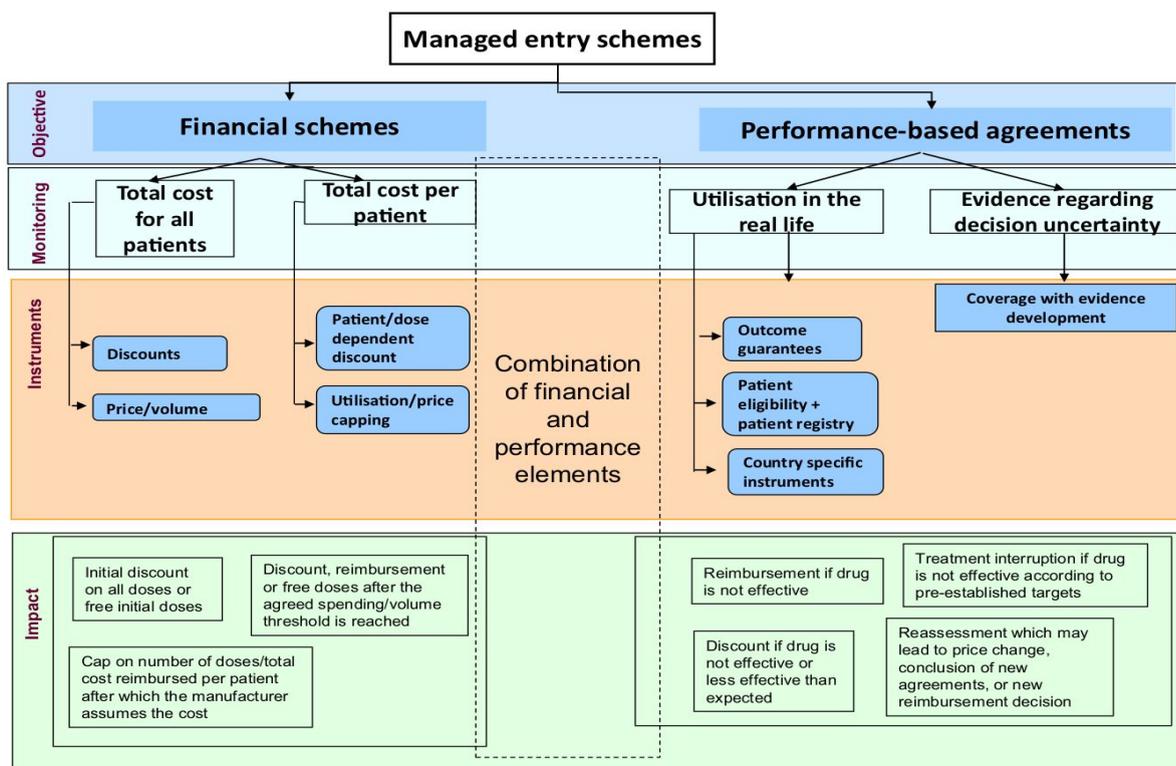
### *2.3.1 Farmaci ad alto costo*

La diffusione di farmaci per mercati di nicchia spinge le case farmaceutiche a richiedere prezzi più alti per i loro farmaci (Schey et al 2011). L'impatto di questi farmaci ad alto costo (antitumorali, immunologici, biologici e i nuovi agenti anti-infiammatori) pone una forte pressione sulla spesa sanitaria pubblica dei Paesi. Attività di horizon scanning sono molto diffuse, per prepararsi meglio all'ingresso di un nuovo farmaco, dando un'idea iniziale del valore e del costo potenziale del farmaco prima dell'autorizzazione al mercato. Un altro meccanismo sempre più diffuso per valutare efficacia clinica ed economica di nuovi farmaci è l'Health Technology Assessment (HTA). Tuttavia le informazioni totali disponibili al momento dell'accesso al mercato di un farmaco sono spesso insufficienti per comprendere il valore clinico e l'impatto di bilancio di un farmaco nella vita reale. Questa incertezza spesso risulta in un ritardo delle decisioni di rimborsabilità e di accesso alla cura da parte dei pazienti. Questo ovviamente rappresenta un ostacolo anche da parte delle compagnie farmaceutiche, le quali sarebbero disincentivate ad investire in nicchie di mercato con un basso potenziale di mercato come i farmaci orfani (Ferrario et al 2013).

Per queste ragioni si sono diffusi sempre di più accordi confidenziali tra i finanziatori della spesa farmaceutica e l'industria con l'obiettivo di garantire una divisione dei rischi, che

prendono il nome di Managed Entry Agreements (MEAs). Questi possono essere definiti come “un accordo tra due o più parti, che concordano sui termini e le condizioni sotto le quali un prodotto potrà accedere al mercato (Toumi et al 2016). I MEAs permettono di agire su molteplici aspetti dell’accordo e proprio questa flessibilità ha permesso loro di affermarsi in Paesi con sistemi sanitari e criteri decisionali anche molto diversi. Inoltre ne conseguono vantaggi importanti, sia per l’industria che per i paganti. Le case farmaceutiche ottengono rimborsabilità, migliorano la propria immagine pubblica e rafforzano i propri rapporti con i paganti, dovuti alla potenziale contributo dei MEAs alla sostenibilità dei farmaci. Inoltre permettono alle amministrazioni locali delle aziende farmaceutiche di andare incontro ai tagli di prezzo richiesti senza modificare il prezzo di listino dei farmaci. (Jommi 2012) Da parte dei paganti questi accordi permettono di mitigare il rischio dovuto all’asimmetria informativa cui sono soggetti nei confronti dei produttori in diverse modalità. I MEA sono classificabili in diverse categorie. Ad esempio, Ferrario e Kanavos (2013) individuano due categorie: accordi finanziari, che permettono ai paganti di condividere con l’industria l’impatto finanziario dei nuovi farmaci; accordi basati sul risultato, che collegano l’impegno a pagare al valore effettivo dei farmaci. (Carlson et al 2010; Ferrario and Kanavos 2013).

**Figura 4** Una tassonomia dei Managed Entry Agreements



Fonte: Ferrario and Kanavos (2013).

Comprendere i MEA non è tuttavia sempre semplice. Infatti molti accordi, soprattutto quelli finanziari, rimangono confidenziali. Ad esempio in Francia la maggioranza dei MEA sono accordi di prezzo-volume, i quali non vengono resi noti al pubblico e neanche agli ospedali. In Italia invece degli accordi di performance viene menzionata solamente l'esistenza e non il contenuto.

L'Italia per prima adottò MEA di risultato, grazie all'esistenza di registri pazienti ed è tuttora leader per numero di contratti innovativi, il 36% del totale mondiale (Farminindustria 2019). I contratti più diffusi sono quelli di Risk-sharing (sconto per i pazienti che non rispondono al trattamento), Payment-by-result (estende le modalità dei risk-sharing con un rimborso del 100% per i trattamenti fallimentari) e Success fee (fornitura iniziale gratuita che viene rimborsata in caso di successo del trattamento). Inoltre in Italia possono essere promosse iniziative di MEA per ogni diversa indicazione dello stesso farmaco. In Inghilterra i MEA di risultato prendono il nome di Patient Access Scheme (PAS). I PAS insieme al Cancer Drugs Fund e a soglie più elevate di costo-efficacia per i trattamenti di fine vita sono stati introdotti per rendere accessibili farmaci con ICER troppo elevati (Jommi 2015). I CED rappresentano invece la totalità degli accordi in Svezia e sono diffusi anche in Italia, grazie all'esistenza delle Note AIFA, ma negli ultimi anni hanno preso piede anche in Francia.

MEA finanziari prevalgono invece in Francia (nella forma di accordi prezzo-volume) e Inghilterra. In quest'ultima la maggior parte degli accordi è rappresentata da semplici sconti, ma sono anche diffuse forme di capping sui prezzi. Schemi finanziari sono presenti anche in Italia, in varie forme di Cost-sharing (sconto applicato per i primi cicli di terapia) e Capping (al superamento della quantità stabilita l'erogazione del farmaco è a carico dell'azienda).

### *2.3.2 Farmaci orfani*

Sono state identificate tra le 6.000 e le 8.000 malattie rare, per lo più di origine genetica e con manifestazioni cliniche gravi. Il 30% dei pazienti affetti da queste malattie muore prima dei 5 anni di vita (Czech et al 2020). I farmaci per combattere queste malattie, noti come farmaci orfani, esistono per meno del 3% delle malattie rare<sup>1</sup> (EMA 2019). In Europa una malattia viene classificata come rara se affligge non più di 5 persone ogni 10,000 abitanti<sup>2</sup>. L'alto

---

<sup>1</sup> [https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_RD.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf)  
[Data di accesso 30 Luglio 2020].

<sup>2</sup> <https://www.eurordis.org/content/what-rare-disease> [Data di accesso 30 Luglio 2020]

prezzo di questi trattamenti, spesso combinato da evidenze cliniche limitate (dovute principalmente a piccole popolazioni di pazienti), può portare a ICER ben più alti delle rispettive Willingness To Pay (Medic et al 2017). Per questo i farmaci orfani sono spesso al centro di politiche speciali, con notevoli incentivi per le case farmaceutiche, al punto che un rapporto del 2017 dichiarò una forte crescita del mercato dei farmaci orfani, con una crescita annua prevista dell'11% (più che doppia rispetto a quella dei farmaci non orfani) (Evaluate Pharma 2017), fino a raggiungere il volume di \$262 miliardi nel 2024 (Evaluate Pharma 2018).

La Francia non applica nessun criterio specifico di rimborso per le malattie rare. Il farmaco viene sottoposto a normale HTA dall'HAS, tuttavia non viene richiesta un'analisi di costo-efficacia. Il SMR definisce il livello di rimborso come per i farmaci normali, ma se un trattamento viene giudicato insostituibile dall'HAS il rimborso viene fissato al 100%.

In Inghilterra (al pari dell'Italia) è possibile avvalersi di un fondo speciale per il rimborso di trattamenti particolarmente esosi, il Cancer Drug Fund (del valore di £340 milioni nel 2016), ma solo dopo aver ricevuto l'approvazione dal NICE. Per malattie estremamente rare (meno di una persona su 50,000) viene usato il programma HST (Highly Specialized Technologies), che si serve di soglie ICER di £100,000, rispetto ai £30,000 dei normali assessment del NICE. Se il costo rimane al di sotto del limite, la valutazione si baserà su normali analisi costo-efficacia. Al di sopra del limite vengono tenuti in considerazione certezza delle evidenze scientifiche, innovazione e valore terapeutico aggiunto, con soglie fino a £300,000 per QALY.

In Svezia i farmaci orfani sono sottoposti al normale iter di valutazione, guidata dai tre principi già ricordati. Nel caso dei farmaci orfani i primi due principi (valore della vita umana e bisogno) rivestono un'importanza maggiore nella valutazione, portando ad accettare soglie di costo-efficacia più alte e anche una maggiore incertezza per quanto riguarda le evidenze cliniche (Arnberg 2009).

### *2.3.3 Farmaci generici e biosimilari*

Mentre la sostituzione (l'atto del farmacista di sostituire il farmaco prescritto con uno considerato sostituibile, spesso con lo stesso principio attivo) è molto diffusa a livello europeo per i generici, non si può dire lo stesso per i farmaci biosimilari. Infatti tra i Paesi considerati

l'Inghilterra è l'unico a non consentire la sostituzione per i generici, la quale è invece obbligatoria in Svezia e facoltativa in Italia e Francia. Tuttavia la situazione cambia completamente per i farmaci biosimilari e nessun Paese ne consente la sostituzione. La Francia è l'unico Paese ad avere un quadro giuridico per rendere possibile su scala limitata la sostituzione con biosimilari in farmacia. È infatti permessa sui pazienti "naive", ossia che non abbiano ancora sperimentato il trattamento, a condizione che i biosimilari appartengono allo stesso gruppo biologico del farmaco prescritto e che il medico non ne abbia esplicitamente proibito la sostituzione nella prescrizione. In Svezia, Italia e Inghilterra la sostituzione può essere avviata solamente da una scelta dei medici prescriventi, incoraggiati a farne uso su pazienti naive.

## Capitolo 3: Il processo di negoziazione e rimborso dei farmaci in Italia: criticità e proposte di riforma

Il processo di negoziazione e rimborso dei farmaci in Italia presenta diverse criticità che ne riducono l'efficienza.

### 3.1 Time to market

Da un sondaggio internazionale sui farmaci oncologici è risultato che l'Italia, tra i Paesi europei con bilanci stabili per spesa farmaceutica, presenta il più lungo tempo medio tra ingresso sul mercato di un farmaco e accesso da parte dei pazienti (Jonsson et al 2007). In uno studio è emerso che il tempo medio complessivo richiesto in Italia prima della disponibilità di farmaci oncologici per i pazienti è di 2.3 anni. (Russo et al 2010).

Per quanto riguarda l'AIFA, sono state mosse principalmente due critiche: bassa cooperazione tra comitati consultivi e un problema di trasparenza. In un recente paper è stato sottolineato come ai fini di un'efficace valutazione di un farmaco sia necessario una maggiore cooperazione tra Cts e Cpr, il quale deve essere informato degli aspetti essenziali della valutazione effettuata dalla Cts. (Jommi 2019), nonché una maggiore cooperazione e trasparenza tra AIFA e Regioni. Infatti un'ulteriore barriera d'accesso per i pazienti sono i formulari regionali, la cui importanza ha ormai superato quella dei formulari nazionali. Le Regioni possono ostacolare l'ingresso di farmaci particolarmente costosi, promuovendo nuovi accertamenti sulla validità del farmaco. Questa duplicazione dei processi nasce dal fatto che l'AIFA non condivide le valutazioni effettuate sui farmaci nei suoi report, ponendo un problema di trasparenza.

In Svezia queste problematiche sono state affrontate con un approccio organico e di coinvolgimento di tutti gli attori interessati. Infatti, come già descritto nel capitolo 1.4, il board che si occupa della decisione finale della TLV include, tra gli altri, un rappresentante dei pazienti e tre assessori alla sanità dai Consigli di Contea. Questo notevole coinvolgimento, insieme al fatto che la TLV effettua una decisione concomitante sul prezzo e la rimborsabilità di un farmaco, assicurando una decisione pienamente informata ed evitando il continuo rimbalzare del dossier che avviene in Italia tra Ufficio Hta, Cts e Cpr, permette alla TLV di non superare mai i 180 giorni nella sua valutazione e semplificare l'introduzione dei farmaci

da parte di contee e regioni, velocizzando l'accesso per i pazienti (nel caso dell'AIFA la durata media della procedura è di 261 giorni). La componente di ritardo relativa alle case farmaceutiche consiste invece nel tempo trascorso da approvazione dall'EMA e invio da parte delle stesse del dossier di prezzo e rimborso all'AIFA. L'Italia, insieme alla Slovenia, è risultata in un sondaggio tra i Paesi europei con i maggiori ritardi nel patient access, con differenze fino ad un anno in confronto a Paesi come Inghilterra, Germania o Svizzera (Kos et al 2008). Questo ritardo è influenzato dalle opportunità di profitto delle case farmaceutiche. L'Italia infatti è tra i Paesi europei con i più bassi prezzi ex-factory, grazie alle negoziazioni effettuate a livello centrale dall'AIFA. Pertanto le case farmaceutiche, temendo ripercussioni sui prezzi internazionali derivanti dai meccanismi di EPR, tendono a ritardare la disponibilità di farmaci nei Paesi in cui si aspettano di contrattare su livelli più bassi. (Kanavos et al 2010; WHO 2015) In questa direzione sarebbe opportuno instaurare un "early dialogue" con le case farmaceutiche, soprattutto per i farmaci che possono avere un impatto più alto sul budget pubblico (Jommi 2019). Questo dialogo, svolto tra azienda e Cts idealmente 6-12 mesi prima della negoziazione, dovrebbe aiutare nella pianificazione di una strategia di sottomissione e di raccolta di dati integrativi, con la possibilità di risultare in un accordo di CED per la rimborsabilità, velocizzando ulteriormente la disponibilità del trattamento per i pazienti.

### **3.2 Negoziazione, Prezzo e Rimborso**

La fase di negoziazione in Italia viene presa in carico dall'AIFA attraverso le commissioni Cts e Cpr. La Cts valuta l'efficacia del farmaco mentre la negoziazione viene effettuata dal Cpr sulla base di una valutazione economica del farmaco, che comprende aspetti individuati dalla Cts e dagli uffici dell'AIFA quali rilevanza del target terapeutico, la presenza di alternative terapeutiche per la stessa indicazione, livello di bisogno soddisfatto, beneficio incrementale su endpoint clinici rilevanti e impatto a tre anni sulla spesa farmaceutica sostenuta dal SSN (Jommi 2019). Tuttavia manca una regola che chiarisca la relazione tra i benefici incrementali emersi da questa analisi ed il price premium accordato per il farmaco (Jommi e Minghetti 2015). In questa direzione è stata proposta l'introduzione di un modello ispirato a quello francese, il quale come già visto nel paragrafo 2.2.1, stabilisce la rimborsabilità dei farmaci sulla base di fasce di valore collegate alla valutazione economica effettuata dall'HAS (Jommi 2019). Per massimizzare l'efficacia di un modello di questo tipo è

necessario tuttavia anche rivisitare il metodo di sperimentazione sui farmaci e aggiornare il Prontuario farmaceutico nazionale. Infatti, per quanto riguarda le sperimentazioni, la presenza di studi non controllati o la scelta di un confronto con un'alternativa terapeutica inadeguata o un placebo rappresenta un limite all'applicazione di questo sistema, mentre sarebbe più ragionevole confrontarsi con trattamenti attivi (Traversa 2018). In questo modo emergerebbe con maggior chiarezza la reale innovatività di un farmaco. Infatti combinando sperimentazioni più stringenti e fasce di rimborso basate sull'innovatività effettiva aumenterebbe il potere di negoziazione da parte dell'AIFA nei confronti dei farmaci con innovatività scarsa o del tutto assente, i quali rappresentano in Italia e in Francia rispettivamente il 68,5% e l'81,6% delle sperimentazioni totali (Martini et al 2019), mentre verrebbero giustamente premiati i farmaci veramente innovativi, generando anche una maggiore correlazione tra price premium e valore terapeutico aggiunto di un farmaco, un problema già sollevato in molteplici studi recenti (Villa et al 2019; Trotta et al 2019). Inoltre, questo porterebbe indirettamente ad un allineamento degli interessi tra case farmaceutiche e SSN. Infatti, le case farmaceutiche piuttosto che spendere in ricerca per finanziare innovazioni marginali o bisogni già soddisfatti da altre tecnologie, sarebbero più incentivate ad ascoltare i bisogni terapeutici più rilevanti individuati dall'AIFA. Facendo riferimento a quest'ultimo spunto, considerando il fatto che una delle determinanti nelle analisi economiche di un farmaco è il bisogno terapeutico, sarebbe opportuno implementare un'identificazione dello stesso a priori, indipendentemente dai farmaci valutati (Jommi 2019). Analisi epidemiologiche su scala nazionale e implementazione di programmi di horizon scanning (solo recentemente avviate da AIFA) rappresentano i metodi più adatti per comprendere le patologie che pongono maggiore stress sul sistema sanitario e la direzione seguita dall'industria farmaceutica, così da filtrare le tecnologie più promettenti.

Analizzando invece le contrattazioni a livello locale, effettuate tramite appalti, è emerso la crescita sempre maggiore di gruppi di acquisto a livello regionale o network interaziendali (Armeni et al 2018). Estendere l'ampiezza degli appalti genera maggiore competizione tra le case farmaceutiche, con vantaggi sui prezzi e sul rischio di bandire aste senza offerenti. Armeni et al (2018) ricollegano infatti il numero di offerte pervenute ad alcuni fattori: la tipologia di lotto (semplice o unico, il quale comprende i lotti complessi e composti); la presenza o meno nel lotto di branded ed originatore insieme ai relativi generici o biosimilari; l'ente acquirente e i volumi del lotto; la procedura di aggiudicazione utilizzata. Riferendoci a quest'ultimo elemento, si osserva come il Sistema Dinamico di Acquisizione (SDA) e il

Mercato Elettronico della Pubblica Amministrazione (MEPA) sono collegati con il maggior numero di offerte. Anche la dimensione dello sconto è influenzata da questi fattori. In particolare, quando la gara ammette la possibilità sia per originatore e che per biosimilare di presentare offerte per lo stesso lotto si registrano gli sconti più elevati, indicando come in questo tipo di gare sia la competizione il driver principale per ottenere risparmi maggiori in termini di prezzo.

### **3.3 Meccanismi di controllo della spesa dei farmaci rimborsati dal SSN**

Un elemento di criticità del finanziamento della spesa farmaceutica italiana è la sua organizzazione basata sui tetti di spesa. L'OSFAR (2019) prevede che questi ultimi progressivamente assumeranno un ruolo marginale. Infatti è evidente come questi tetti siano sempre più inadatti a conformarsi alla dinamica situazione sanitaria, con il tetto sulla spesa convenzionata che sovrastima sempre la spesa effettiva, mentre il tetto sulla spesa per acquisti diretti (soprattutto ospedalieri) viene sistematicamente sfondato nelle proiezioni del triennio 2019-2021. Questo sottodimensionamento del tetto sugli acquisti diretti ha generato un importante sfondamento anche nel 2018. Inoltre una logica a “silos” di questi tetti di spesa, che non permette di compensare gli sfondamenti di un tetto con gli avanzi di un altro, determinerà un payback sempre più rilevante e difficilmente gestibile. In questa prospettiva, una revisione del ruolo dei tetti, ma anche dei fondi ad hoc, che di fatto creano tetti separati potrebbe generare risvolti positivi. I tetti infatti non rappresentano uno strumento adatto alla gestione delle dinamiche future. Per gestire l'innovazione in maniera strutturata sarebbe opportuno implementare modelli che incorporino approcci negoziali su trend di crescita attesi, basati su un'attività di “horizon scanning”. Anche un uso estensivo di HTA in fase negoziale, esteso a tutti i nuovi farmaci e non solo a quelli innovativi, anticiperebbe la valutazione della sostenibilità al momento della decisione di rimborso invece che lasciarla implicitamente inclusa nello strumento di controllo della spesa dato dal tetto (OSFAR 2019).

Proprio da attività di horizon scanning sono emerse tre grandi sfide che i sistemi sanitari si troveranno ad affrontare: medicina rigenerativa e terapie avanzate; medicina di precisione e modello mutazionale in oncologia; medicina della cronicità e delle multimorbilità (Martini et al 2019). Le cosiddette terapie avanzate, che agiscono sostanzialmente a livello genico, piuttosto che sui sintomi come le terapie tradizionali, sono caratterizzate in molti casi da

trattamenti one-shot con costi molto elevati, invece dei normali cicli di terapia. La soluzione finanziaria che meglio si adatta a questa innovazione è una forma di Payment-by-result supportata da un'importante implementazione di registri di monitoraggio, con inoltre una possibilità di rateizzare i pagamenti anche per via dei loro costi a volte proibitivi nel breve termine. Per quanto riguarda le nuove innovazioni nel mondo dell'oncologia, si assiste al passaggio da un modello di ricerca e di sviluppo farmaci istologico, incentrato sulla tipizzazione delle forme tumorali e su terapie fondate sulla loro localizzazione, ad uno mutazionale, ossia basato su terapie per le specifiche mutazioni, grazie alla possibilità di individuare le caratteristiche molecolari dei tumori indipendentemente dalla loro localizzazione. Per abbracciare questa innovazione è stata proposta da Martini et al (2019) di finanziare la creazione di Molecular Tumor Boards (MTBs), centri multidisciplinari per l'analisi e la valutazione dei report genomici del paziente, oltre che per una raccolta sistematica di dati clinici e sulla genomica per consolidare le conoscenze e per sviluppare attività di ricerca in questo ambito, ancora privo di mature evidenze scientifiche. Facendo riferimento alla medicina della cronicità e delle multimorbilità, è necessario implementare un sistema di valutazione del consumo di risorse sanitarie dotato di strumenti in grado di stratificare il livello di complessità della popolazione e di tenere in considerazione condizioni di cronicità, per analizzare trend previsionali al fine di assicurare la sostenibilità complessiva del SSN. Essenziale a questo scopo è un utilizzo estensivo dei database amministrativi sanitari, che raccogliendo Real World Data consentono di delineare i profili del consumo di risorse e dei costi assistenziali integrati delle principali patologie croniche, tracciando il reale impiego di risorse sanitarie all'interno del SSN. In quest'ottica, il costo di un trattamento farmacologico dovrebbe essere considerato quale variabile di un sistema complesso, e pertanto andrebbe valutata anche la sua potenziale capacità di ridurre le altre voci di spesa (ad esempio ridurre le ospedalizzazioni e quindi i relativi costi), passando da una concezione nella quale i vari settori della sanità pubblica (farmaceutica, ospedalizzazioni e specialistica ambulatoriale) vengono considerati separatamente, a una concezione trasversale e comprensiva (Martini et al 2019). Questo permetterebbe un impiego più efficiente delle risorse nella sanità e il superamento ancora una volta del sistema dei tetti di spesa, come accade nell'allocazione dei fondi per la spesa farmaceutica, la cui quota nel budget annuale complessivo del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) ammonta al 14,85%.

Proprio questo tetto, pari a 4,419,9 mln di euro, è già stato sfondato nel primo trimestre del 2020, con una spesa farmaceutica totale di 5.380,3 mln di euro, corrispondente ad

un'incidenza percentuale sul FSN del 18,08% (AIFA 2020). Chiaramente questo è un risultato prodotto dalla pandemia da Covid-19, una circostanza estrema che però ha determinato la necessità di assumere decisioni importanti per la sopravvivenza stessa del nostro SSN. È stata infatti introdotta una nuova metodologia nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, che semplifica e velocizza le procedure, nata con l'obiettivo di condurre degli studi finalizzati a ridurre la mortalità da Covid-19, ma continuerà a venire applicata con adeguamenti opportuni anche in futuro. Inoltre è stato approvato un rifinanziamento per il FSN e quindi anche del tetto per la spesa farmaceutica, un'inversione di tendenza dopo 10 anni di tagli (Mengoni e Martini 2020).

### **3.4 Trasparenza**

Una delle questioni più pressanti indirizzate all'industria e alla governance farmaceutica è quella della trasparenza, la quale include diversi aspetti: dalle spese sostenute dalle aziende per la commercializzazione di un farmaco (R&S, costi di produzione) ai prezzi veri praticati dalle aziende farmaceutiche nei vari Paesi. La posizione delle aziende, che si schierano a favore della discriminazione di prezzo sostenendo la necessità di applicare prezzi maggiori nei Paesi più "ricchi" proprio per riuscire a praticare un prezzo particolarmente vantaggioso nei Paesi più deboli da un punto di vista economico e nel contempo mantenere la profittabilità del business e quindi l'incentivo alla ricerca (Traversa 2019), crolla e perde completamente di credibilità analizzando il risultato di anni persi di cooperazione internazionale, da un punto di vista economico e sociale. A questo fine è sufficiente prendere in considerazione quanto avvenuto con il sofosbuvir e la sua combinazione con il ledipasvir, farmaci antivirali destinati al trattamento dell'epatite C. Si stima che in media 80 milioni di persone convivano con una condizione cronica di questa malattia (Gower et al 2014), la quale se non trattata può causare forme di cirrosi epatica e cancro, causando la morte di circa 700,000 persone l'anno (GBD 2013). I farmaci sopraccitati hanno migliorato in maniera significativa il trattamento di questa malattia, con percentuali di successo del trattamento che passarono dal circa 60% dei farmaci precedenti al 99% del trattamento combinato sofosbuvir/ledipasvir, con durata della terapia più che dimezzata. Il costo della terapia proposto nel momento del lancio era di US\$94,500 per il trattamento combinato, che per patologie croniche che tendono a presentare un'alta prevalenza a fronte di una bassa incidenza rappresenta un prezzo difficile da sostenere per le

finanze pubbliche di molti Paesi. In Italia si è stimato un totale di malati sia compreso tra i 400.000 e i 600.000 (con 90.906 individui trattati nel 2018) (Russo et al 2020), anche se tali stime sembrano attualmente troppo elevate. In alcuni Paesi a basso-medio livello di reddito sono state introdotte forme di accordi prezzo-volume o di licenze per commercializzare farmaci generici dietro versamento di royalties, rendendo possibile la disponibilità di un ciclo di trattamento di sofosbuvir per US\$900 in Mongolia e US\$539 in India. Questi dati vanno ovviamente rapportati al potere d'acquisto presente in questi Paesi, che porta i prezzi reali a triplicare. Da uno studio sui prezzi reali è inoltre emerso come nei Paesi con più basso potere contrattuale siano stati negoziati prezzi superiori all'annualità salariale media. Ad esempio in Italia e Svezia il prezzo iniziale di negoziazione del sofosbuvir era rispettivamente di \$45,971 e \$39,902, valori che però aggiustati per parità di potere di acquisto diventano rispettivamente \$45,705 e \$30,590 (ora però il prezzo contrattato da AIFA, sulla base di accordi confidenziali, è circa un sesto di quello iniziale). Questo divario diventava ancora più evidente per nazioni come Polonia e Turchia, dove il prezzo reale dello stesso trattamento ammontava a \$101,063 e \$70,331, equivalenti a più di 4 anni di stipendio medio di un individuo (Iyengar et al 2016). Appare quindi necessaria un'azione a livello internazionale per costituire un modello più equo di negoziazione per i farmaci, per una questione etica e morale e non soltanto di ordine economico, limitando la libertà di azione delle case farmaceutiche e combattendo il loro modo di approcciare il mercato, basato esclusivamente su una massimizzazione dei profitti in un settore, quello della sanità, che di fatto è un bene pubblico e come tale dovrebbe essere trattato, cercando di consentire l'accesso a farmaci e tecnologie mediche al maggior numero di persone possibile e non soltanto ai Paesi più ricchi. Infatti è una pratica usuale quella di ritardare l'ingresso dei farmaci in Paesi più poveri, che in aggiunta a quella di mantenere i prezzi e l'entità degli sconti confidenziali permette alle case farmaceutiche di impedire ai meccanismi di EPR di funzionare correttamente, ritardando così la diminuzione di prezzo dei farmaci in un dato Paese ed evitando un effetto di riduzione a catena anche negli altri Paesi. Questo porta ad un rigonfiamento dei prezzi di listino, che da a tutti i Paesi l'impressione di spendere meno degli altri, mentre citando Traversa (2019): "Anche un bambino capisce che solo le aziende hanno un guadagno dalla mancanza di informazione trasparente, in quanto solo le aziende sono a conoscenza dei prezzi veri praticati nei diversi Paesi". Un sistema trasparente dei prezzi ridurrebbe quindi il tempo e gli sforzi, anche economici, impiegati nelle contrattazioni, migliorando l'accesso ai nuovi farmaci da parte dei pazienti e consentendo un efficientamento della governance farmaceutica.

## Conclusione

Dall'analisi effettuata emerge una generale eterogeneità nei sistemi farmaceutici esaminati, sia al livello di politiche di accesso e rimborso ai farmaci sia nella fase negoziale. Questo ha messo in evidenza virtù e criticità dei modelli adottati da Italia, Francia, Regno Unito e Svezia, fornendo spunti per portare a termine importanti riforme nel nostro Paese. Intervenire per migliorare la cooperazione tra AIFA e Regioni aumentando il grado di trasparenza, ispirandosi al modello svedese, introducendo inoltre anche la possibilità di un “early dialogue” tra AIFA e le case farmaceutiche, permetterebbe una sostanziale riduzione del tempo che intercorre tra lancio di un farmaco e la sua effettiva disponibilità al paziente. Per le fasi di negoziazione, prezzo e rimborso è auspicabile il potenziamento delle attività di horizon scanning per considerare il trattamento delle patologie a più elevato impatto di costo per il SSN. Inoltre sarebbe opportuno introdurre un modello negoziale ispirato a quello francese che chiarisca la relazione tra i benefici incrementali emersi dalle analisi economiche di un farmaco ed il price premium accordato per lo stesso, da supportare con un'adeguata rivisitazione anche nelle metodologie di sperimentazione. Sono inoltre consigliabili riforme nei meccanismi di finanziamento della spesa farmaceutica e sanitaria, che si volgono all'abbandono del sistema a “silos”, che si è dimostrato non idoneo a prevedere le dinamiche di un contesto mutevole, in favore di un approccio omnicomprensivo basato sull'analisi trasversale dei database amministrativi sanitari, che consideri il costo di un trattamento farmacologico quale variabile di un sistema complesso capace di ridurre altre voci di spesa. L'ultimo punto su cui si sofferma questa ricerca è quello della mancata trasparenza e delle strategie di vendita delle case farmaceutiche, che provocano ostacoli e ritardi nella diffusione di farmaci soprattutto nei Paesi a basso-medio reddito, fronteggiabili con un forte impegno a livello internazionale.

## Bibliografia

AIFA. (2020). Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale Gennaio-Marzo 2020. [online]  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847405/Monitoraggio\\_Spesa\\_gennaio-marzo-2020.pdf/3abc0e25-b122-e350-a6e8-f6a87ea3abd4](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847405/Monitoraggio_Spesa_gennaio-marzo-2020.pdf/3abc0e25-b122-e350-a6e8-f6a87ea3abd4) [Data di accesso 30 Luglio 2020]

Armeni P, Bertolani A, Costa F, Otto M, Jommi C. (2018). Politiche sugli acquisti di farmaci nel Servizio Sanitario Nazionale ed effetti sul mercato. CERGAS, SDA Bocconi

Arnberg K. (2009). Benchmarking questionnaire for Sweden. 12/3/2009.

Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, et al. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Front Public Health*. 2020;7:416.

European Medicines Agency: Annual Report on the Use of the Special Contribution for Orphan Medicinal Products. (2018). [online]  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2018_en.pdf) [Data di accesso 30 Luglio 2020]

Evaluate Pharma. Orphan Drug Report 2017, 4th edition. 2017. [online]  
<http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD17.pdf> [Data di accesso 30 Luglio 2020]

Evaluate Pharma. Orphan Drug Report 2018, 5th edition. 2018. [online]  
<http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/OD18.pdf> [Data di accesso 30 Luglio 2020].

Farmindustria. (2019) Facts&figures of the Pharmaceutical industry in Italy [online]  
[https://www.farmindustria.it/app/uploads/2019/07/factsfigures\\_pharmaceutical\\_industry\\_in\\_italy\\_july-2019.pdf](https://www.farmindustria.it/app/uploads/2019/07/factsfigures_pharmaceutical_industry_in_italy_july-2019.pdf) [Data di accesso 30 Luglio 2020]

Ferrario Alessandra, Dedet Guillaume, Humbert Tifenn, Vogler Sabine, Suleman Fatima, Pedersen Hanne Bak et al. Strategies to achieve fairer prices for generic and biosimilar medicines *BMJ* 2020; 368 :l5444

Ferrario, Alessandra and Kanavos, Panos (2013) Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. EMiNet, Brussels, Belgium.

Folino-Gallo, Pietro & Montilla, Simona & Bruzzone, Mario & Martini, Nello. (2008). Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Italy. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 9. 305-10.

Hafner T, Walkowiak H, Lee D, Aboagye-Nyame F. (2017). Defining pharmaceutical systems strengthening: concepts to enable measurement. *Health Policy Plan*. 2017;32(4):572-584.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385:117–171

Global Legal Insights. (2019). Pricing & Reimbursement 2019. Global Legal Group

Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 61(1 Suppl):S45–S57.

Haute Autorité de Santé. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. (2014). [online] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing\\_reimbursement\\_of\\_drugs\\_and\\_hta\\_policies\\_in\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf) [Data di accesso 30 Luglio 2020]

Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. (2014). Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:928–936.

Iyengar, S., Tay-Teo, K., Vogler, S., Beyer, P., Wiktor, S., de Joncheere, K., & Hill, S. (2016). Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis. *PLoS medicine*, 13(5), e1002032.

Jommi, Claudio. (2019). Prezzo, rimborso e accesso ai farmaci in Italia: le proposte di riforma di quattro panel di esperti. *Politiche Sanitarie*, 20 (4). 168-179.

Jommi C, Armeni P, Costa F, Bertolani A, Otto M. (2020). Implementation of Value-based Pricing for Medicines. *Clin Ther*. 2020;42(1):15-24.

Jommi, Claudio & Minghetti, Paola. (2015). Pharmaceutical Pricing Policies in Italy. *Pharmaceutical Prices in the 21st Century*. 131-150.

Jonsson B, Wilking N. (2007). Market uptake of new oncology drugs. *Ann Oncol* 2007;18 (Suppl 3): iii31–iii48

- Kanavos, P., Costa-Font, J., & Seeley, E. (2008). Competition in Off-Patent Drug Markets: Issues, Regulation and Evidence. *Health Economics*.
- Kanavos, P., Nicod, E., Espín, J., & Aardweg, S.V. (2010). Short- and long-term effects of value-based pricing vs. external price referencing.
- Korchagina D, Millier A, Vataire AL, et al. (2017). Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:75.
- Kos M, Obradovic M, Mrhar A. (2008). Accessibility to targeted oncology drugs in Slovenia and selected European countries. *Eur J Cancer* 2008; 44: 408–418.
- Lomas, J. R. S. (2019). Incorporating affordability concerns within cost-effectiveness analysis for health technology assessment. *Value in Health*, 22(8), 898-905.
- Lopes S, Marty Ch, Berdai B. (2011) PHIS Pharma Profile France 2011. Pharmaceutical Health Information System; Commissioned by the European Commission, Executive Agency for Health and Consumers and the Austrian Federal Ministry of Health.
- Martini N, Pammoli F et al. (2019). *Le sfide della medicina e la governance farmaceutica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore
- Medic G, Korchagina D, Young KE, Mondher Toumi M, Postma MJ, Wille M, et al. (2017). Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe. *J Mark Access Health Policy*. 5:1299665.
- Mengoni, S. & Martini, N. (2020). *Sfide della medicina e governance farmaceutica: il White Paper*. [online] [https://politichesanitarie.it/r.php?v=&a=33398&l=340555&f=allegati/00000\\_\\_00/fulltext/33398\\_Martini%20Politiche%20Sanitarie%20%202020.pdf](https://politichesanitarie.it/r.php?v=&a=33398&l=340555&f=allegati/00000__00/fulltext/33398_Martini%20Politiche%20Sanitarie%20%202020.pdf) [Data di accesso 30 Luglio 2020]
- Moreno, S. G., & Ray, J. A. (2016). The value of innovation under value-based pricing. *Journal of market access & health policy*, 4.
- OECD/European Union. (2018). *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*, OECD Publishing, Paris/European Union, Brussels.
- OSFAR. (2019) Report n°39. CER GAS, Milano: Università L. Bocconi.
- Pontén J, Rönholm G, Skiöld P. (2017). PPRI Pharma Profile Sweden 2017. TLV Dental and Pharmaceutical Benefits Agency.

Rémuzat, Cécile & Urbinati, Duccio & Mzoughi, Olfa & Hammi, Emna & Belgaied, Wael & Toumi, Mondher. (2015). Overview of external reference pricing systems in Europe. *Journal of Market Access & Health Policy*. 3.

Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G. (2010). Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2081-2087.

Russo P, Pani L, Staniscia T, Romano F, Marzioni M. (2020). Impact of reimbursement limits on patient access to direct-acting antivirals in Italy: analysis of data from national registries. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5758-5768.

Schey, C., Milanova, T. & Hutchings, A. (2011). Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet J Rare Dis* 6, 62.

Sussex J, Towse A, Devlin N. (2013). Operationalizing value-based pricing of medicines: a taxonomy of approaches. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1e10.

Toumi, M., Motrunich, A., Millier, A., Rémuzat, C., Chouaid, C., Falissard, B., & Aballéa, S. (2017). Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France - understanding the underlying philosophy of CEESP assessment. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1344088.

Traversa, Giuseppe. (2019). La risoluzione per prezzi dei farmaci trasparenti. *Ricerca in pratica*, Il Pensiero Scientifico Editore. 2019; 35:81

Traversa, Giuseppe. (2018). Promemoria per legare i prezzi all'innovatività. *Ricerca in pratica*, Il Pensiero Scientifico Editore. 2018; 34: 167-168,

Trotta, F., Mayer, F., Barone-Adesi, F., Esposito, I., Punreddy, R., Da Cas, R., Traversa, G., Perrone, F., Martini, N., Gyawali, B., & Addis, A. (2019). Anticancer drug prices and clinical outcomes: a cross-sectional study in Italy. *BMJ open*, 9(12)

van Harten W, IJzerman MJ. (2017). Responsible pricing in value-based assessment of cancer drugs: real-world data are an inevitable addition to select meaningful new cancer treatments. *Ecancermedalscience*. 2017;11:ed71.

Villa, Federico & Tutone, Michaela & Altamura, Gianluca & Antignani, S. & Cangini, Dott.ssa & Fortino, Ida & Melazzini, Mario & Trotta, Francesco & Tafuri, Giovanni & Jommi, Claudio. (2019). Determinants of price negotiations for new drugs. The experience of the Italian Medicines Agency. *Health Policy*. 123. 595-600.

Vogler, Sabine & Lepuschütz, Lena & Schneider, Peter & Stühlinger, Verena. (2015). Study on enhanced cross-country coordination in the area of pharmaceutical product pricing.

Vogler, Sabine; Zimmermann, Nina; Haasis, Manuel Alexander (2019): PPRI Report 2018 - Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in 47 PPRI network member countries. WHO Collaborating Centre for Pricing and Reimbursement Policies. Gesundheit Österreich, Wien.

WHO. (2007). Everybody's Business—Strengthening Health Systems to Improve Health Outcomes: WHO's Framework for Action. Geneva: World Health Organization.

WHO. (2015). WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. Geneva: World Health Organization.