

Mutua disponibilità, prezzi e rimborsabilità di farmaci autorizzati con procedura centralizzata europea



Laura Cipollina*, Pietro Folino-Gallo°, Daniela Grande^, Maria Grazia Felisi*,
Simona Ravera*, Adriana Ceci*

ABSTRACT

The european pharmaceutical market doesn't seem to be a common integrated european market as far as prices and reimbursements within different countries are concerned.

Moreover, to better define such differences, little information is available because of the lack of homogeneous and updated european databases.

The aim of this study is to assess mutual availability, prices and reimbursements of innovative drugs authorised by EMEA under European Centralised Procedure between 1995-2000 and marketed in five european countries (Italy, Spain, United Kingdom, France and Denmark).

Our results demonstrate that the adoption of different drug-price definition models, within different Member States, is the main cause of the heterogeneity.

Currently, in countries adopting a controlled drug-price system, prices are lower than prices set in countries that adopt an uncontrolled drug-price system.

In this regard, Italy ranks in a middle position as products marketed in Italy generally have prices lower than in the United Kingdom and Denmark, and higher than in France and Spain.

Product availability and level of drug breakthrough in the national markets seem to greatly affect the variations we noted among prices and reimbursements in different countries.

Differences we observed emphasize the need of finding a common methodology at european level, in order to define the proven "therapeutic benefit" and the "therapeutic advantage" of innovative drugs, allowing a "right price" and reimbursement to the entitled.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2002; 3 (1): 15-27

INTRODUZIONE

La costruzione di un sistema farmaceutico europeo dotato di regole comuni a tutti i Paesi Membri è iniziata nel 1965 ed ha subito un'importante svolta nel 1992, con l'adozione di un sistema comune di registrazione e l'istituzione della *European Medicines Evaluation Agency* (EMEA).

Il nuovo sistema, già operativo dal gennaio 1995, si prefigge la realizzazione di un mercato unico nel settore farmaceutico, nonché il raggiungimento di un più alto livello di salute e sicurezza per i cittadini, garantendo la disponibilità di prodotti farmaceutici di qualità elevata, innovativi rispetto agli esistenti e basati su più solide evidenze scientifiche.

Sotto il profilo regolatorio, l'introduzione di un'unica procedura di registrazione (*Procedura Centralizzata*), simultaneamente valida in tutti i quindici Stati Membri, se da un lato ha comportato una notevole semplificazione dell'iter registrativo dei farmaci, dall'altro lato ha reso imperativo:

- individuare validi criteri oggettivi, armonizzati e fondati su ampio consenso, atti a definire l'*innovazione* come principio su cui fondare l'accesso alla Registrazione Centralizzata, secondo la parte B dell'Annex del Reg. CE 2309/93 (1);
- definire il *valore terapeutico* dei nuovi farmaci, come discriminante in base alla quale individuare e reperire le risorse necessarie

* CVBF (Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche) – Pavia;
° Istituto di Igiene, Università Cattolica - Roma;
^ DPS - Servizio Centrale Segreteria CIPE - Ufficio Sorveglianza Farmaci

a coprire i costi generati dalla loro immissione sul mercato.

Un elemento aggiuntivo di complicazione consiste nel fatto che i prodotti farmaceutici 'innovativi', ed in generale tutti i nuovi prodotti, pur essendo sottoposti ad una metodologia comune europea per la registrazione e la commercializzazione, devono sottostare, nel rispetto dell'art.1 del Reg. CE 2309/93 (1), a regole nazionali per la definizione dei prezzi e l'accesso alla rimborsabilità. Dal persistere di questa situazione contraddittoria, deriva il divario, tuttora esistente, tra procedure di registrazione, basate sulla valutazione scientifica dei dossier secondo una prassi ampiamente consolidata e armonizzata dal Reg. CE 2309/93 (1), e procedure per la definizione di prezzi e rimborsi, fondate su valutazioni economiche per le quali non esistono standard definiti su base europea.

Sull'importanza di una diffusione armonica e tempestiva dei farmaci innovativi si è di recente pronunciato il *Working Group on "Pharmaceuticals and Public Health"* dell'*High Level Committee on Health (HLCH)* (2), attraverso una serie di indicazioni agli Stati Membri (Box 1).

E' esplicito, nel documento, il richiamo al farmaco innovativo inteso come "bene sociale", il cui plusvalore terapeutico genera un *surplus* di salute a fronte di costi aggiuntivi per l'azienda produttrice e per la società. Si riconosce, implicitamente, che è il "valore" di un trattamento farmacologico, non già il suo prezzo, a contare. Ed il valore deriva dal miglioramento della salute, non dalla riduzione dei costi. Di

qui, la duplice esigenza di definire in modo univoco il *drug-value* del farmaco innovativo, e di correlare la *therapeutic-effectiveness* alla *cost-effectiveness* sulla base di metodologie di valutazione rigorosamente standardizzate.

Viene inoltre sottolineata la necessità di garantire l'immediata disponibilità dei farmaci innovativi ("without any delay") e di assicurare una completa integrazione dei programmi di politica sanitaria e di politica industriale, sia nell'ambito dei singoli Stati Membri, che nel territorio dell'Unione Europea.

Nel contesto descritto, è comprensibile come la produzione di studi incentrati sul confronto dei prezzi e delle condizioni di rimborso praticati nei vari Paesi Membri possa contribuire a far emergere disomogeneità e discrepanze potenzialmente ostative alla realizzazione di un mercato unico nel settore farmaceutico (3-12). Attualmente, il principale ostacolo alla conduzione di simili studi è rappresentato dalla carenza di fonti di dati accessibili e aggiornati in tempo reale. Ne consegue che l'istituzione su scala europea di Osservatori permanenti su prezzi e rimborsi dei farmaci non può prescindere dal contestuale allestimento di banche dati, dal cui grado di completezza ed accuratezza dipende il livello quali-quantitativo, nonché l'omogeneità distributiva, delle informazioni utilizzabili nel processo di *decision making* in campo sanitario.

L'analisi in oggetto fa parte di una ricerca condotta dal GISF (Gruppo Italiano per gli Studi di Farmacoeconomia) nell'ambito delle attività dell'Osservatorio Farmaci del Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Salute (13).

- a) "Produce harmonised definitions at a European level of new medicines with an added therapeutic (clinical) value as compared to the existing ones;
- b) Develop consensus methodologies to assess such value of new medicines;
- c) Ensure that medicines with significant added therapeutic value are easily identified;
- d) Ensure that the above medicines with significant therapeutic benefits which meet appropriate criteria are made available without any delay;
- e) Increase national and Community public research funds devoted to pharmaceutical R&D and promote bilateral and multilateral research co-operation;
- f) Create a positive "environment" particularly for the companies who reinvest in research and produce innovative medicines by, among other things, adopting fiscal incentives in accordance with the Treaty provisions, and simplifying the administrative procedures regulating the establishment of manufacturing plants;
- g) Speed up the adoption of Community instruments to implement good practice in clinical trials and to simplify the administrative burden in this area;
- h) Ensure a closing integration of the different policy-making sectors (e.g. industry, commerce, research and health) competent for patients' welfare and industrial policies both at Community and Member States levels;
- i) Exchange of information and consensus building on sound methodologies to evaluate cost-effectiveness of medicinal products".

Box 1

Raccomandazioni dell'HLCH agli Stati Membri in materia di farmaci innovativi

STATO MEMBRO	DEFINIZIONE DEI PREZZI	SISTEMA DI RIMBORSO
DANIMARCA	Prezzi fissati dai produttori; prezzi di riferimento per i farmaci rimborsabili; sistema di prezzo di riferimento.	<p>Lista positiva</p> <p>3 fasce di rimborso (100, 75 e 50%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - insulina e farmaci per il controllo delle malattie croniche: 100% (da applicarsi al 2% di tutti i farmaci prescritti); - farmaci cardiovascolari; antidiabetici orali, analgesici oppioidi, farmaci antiepilettici, neurolettici: 75%; - antibiotici, analgesici, corticoidi, antiistaminici, antiacidi: 50%. <p>Ipnotici, ansiolitici e alcuni antibiotici: nessun rimborso</p> <p>Ticket: 6.15 DKK per ciascun farmaco prescritto</p>
FRANCIA	Accordo tra Industria farmaceutica/Governo; prezzi fissati dalle autorità per i farmaci soggetti a prescrizione medica; prezzi liberi per i farmaci senza prescrizione.	<p>Lista positiva</p> <p>Lista negativa</p> <p>3 fasce di rimborso (100, 65 e 35%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - farmaci per diabete, AIDS e cancro: 100% - farmaci essenziali e indispensabili: 65% - farmaci non essenziali: 35%. <p>Nessun "ticket modérateur" in caso di indigenza. Nessun rimborso per i prodotti OTC; nessun ticket sulla ricetta.</p>
REGNO UNITO	Prezzo libero; negoziazioni tra Industria e Ministero della Sanità per i prodotti che devono essere pagati dal NHS.	<p>Lista negativa ("lista selezionata")</p> <p>Ticket sulla ricetta fisso (GBP 5.80), varie possibilità di esenzione dal pagamento ticket per soggetti svantaggiati socialmente, pazienti malati cronici, pensionati.</p>
ITALIA	Prezzo fissato dal governo (CUF/CIPE), monitoraggio del prezzo da parte del CIPE; prezzi liberi per i prodotti non rimborsabili e per i prodotti appena registrati non eleggibili al rimborso. Prezzi contrattati per i prodotti autorizzati con procedura europea e con procedura di mutuo riconoscimento, per gli altri fissati in base al prezzo medio europeo (PME); in mancanza del PME il prezzo è fissato dalla CUF.	<p>Lista positiva ("Prontuario")</p> <p>2 fasce di rimborso (100 e 50%, attualmente ridotta ad 1)</p> <p>Ticket sulla ricetta (abolita): 3000 Lit per prescrizione; 6000 Lit per due o più prescrizioni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fascia A: farmaci essenziali: 100%; - Fascia B*: prodotti di significativo interesse terapeutico, prodotti per le farmacie ospedaliere: 50%; - Fascia C: altri farmaci compresi gli OTC: nessun rimborso. <p>Bambini, vecchi, portatori di malattie sociali e famiglie con basso reddito: rimborso completo</p> <p>* valida fino a Gennaio 2001</p>
SPAGNA	Prezzi decisi dal Ministero della Sanità; prezzi liberi per gli OTC.	<p>Lista negativa</p> <p>Co-payment generale del 40%</p> <p>I pazienti malati cronici pagano 10%, max 400 PTA per prodotto, nessun co-payment per i pensionati.</p>

Tabella 1

Modalità di definizione dei prezzi e condizioni di rimborso nei Paesi considerati (anno 2000)

Fonte: Pharmaceutical Data, Association of the German Pharmaceutical Industry (2000)

Obiettivi della ricerca

Relativamente ai farmaci innovativi approvati con Procedura Centralizzata nel periodo 1995-2000 e commercializzati in cinque paesi europei (Italia, Spagna, Francia, Danimarca e Regno Unito), la ricerca si è prefissata i seguenti obiettivi:

- mutua disponibilità del campione di specialità medicinali nei Paesi considerati;
- disponibilità di dati di prezzo e rimborso richiesti per il confronto tra i Paesi inclusi nell'analisi;
- confronto dei prezzi praticati;
- confronto delle condizioni di rimborsabilità applicate nei Paesi del campione.

MATERIALE METODI

L'indagine è stata condotta secondo i seguenti criteri metodologici:

- oltre all'Italia, sono stati selezionati quattro Paesi Ue caratterizzati da modelli eterogenei di formazione del prezzo. Sono stati inclusi: Spagna e Francia, perché adottano un prezzo prevalentemente amministrato; Regno Unito e Danimarca, perché utilizzano un sistema di prezzo libero o controllato indirettamente (Tabella 1)
- per ottenere informazioni più dettagliate riguardo all'*iter* che prodotti uguali seguono in Paesi diversi, si è proceduto all'individuazione delle specialità medicinali autorizzate con Procedura Centralizzata nel periodo 1995-2000, e mutuamente disponibili in tutti i cinque Paesi considerati;
- poiché l'attendibilità dei risultati del confronto è funzione dell'omogeneità dei dati disponibili, si è proceduto alla comparazione dei prezzi e delle condizioni di rimborso di specialità omogenee per dosaggio in principio attivo, forma farmaceutica e confezione. In caso di disponibilità di più confezioni per uno stesso principio, si è optato per la confezione avente il dosaggio più basso ed il minimo numero di unità posologiche;
- ai fini della comparazione internazionale dei **dati di prezzo**, è stato utilizzato il prezzo di vendita all'acquirente finale, di volta in volta identificato con il paziente, l'ospedale o altra struttura sanitaria autorizzata, a seconda della classe di rimborsabilità attribuita a ciascuno dei farmaci considerati (dati 2001);
- il prezzo delle specialità medicinali a confronto è stato espresso in valuta locale e successivamente convertito in euro utilizzando tassi fissi di conversione per i Paesi euro (Italia, Francia e Spagna) e tassi di cambio medio relativi al luglio del 2001 per Regno Unito e Danimarca;
- in una serie di confronti bilaterali, sono quindi state valutate le differenze percentuali di prezzo tra l'Italia e gli altri Paesi considerati, calcolando la variazione tra il prezzo praticato in ciascun Paese e quello praticato in Italia (entrambi espressi in •), e rapportando successivamente tale variazione al prezzo applicato in Italia, secondo la seguente formula:

$$\Delta_{\text{prezzo}} = (P_p - P_i) / P_i * 100$$

dove: P_p = prezzo Paese
 P_i = prezzo Italia

- per quanto riguarda la **rimborsabilità** delle specialità medicinali selezionate, si è proce-

Fonti consultate	ITALIA	SPAGNA	FRANCIA	DANIMARCA	REGNO UNITO
Fonti nazionali pubbliche	MinSan www.sanita.it	MinSan www.msc.es	MinSan agmed.sante.gouv.fr	MinSan www.sum.dk	British National Formulary bnf.vhn.net
Fonti nazionali non ministeriali	GIOFIL www.giofil.it	BASE DE DATOS DEL MEDICAMENTO pfarmals.portalfarma.com-8080/farma/	BIAM www.biam2.org/	LAEGEMIDDEL KATALOGET www.lk-online.dk	NICE nice.org.uk/
Altre fonti europee ufficialmente riconosciute	EMEA www.emea.eu.int/ EUDRA eudraportal.eudra.org/				

Tabella 2
 Fonti consultate

duto al rilevamento dei criteri applicati nei Paesi considerati ed all'inclusione delle seguenti categorie di rimborso:

- rimborsabilità alta o totale (meno del 20% a carico del cittadino);
- rimborsabilità media (dal 20 al 50% a carico del cittadino);
- rimborsabilità bassa (dal 50 al 90% a carico del cittadino);
- nessuna rimborsabilità.

Fonti dei dati - I dati utilizzati sono riconducibili a:

- fonti nazionali pubbliche (Ministeri della Sanità);
- fonti nazionali non ministeriali;
- altre fonti europee ufficialmente riconosciute.

Nell'ambito delle fonti disponibili, si è fatto ricorso alle banche dati ministeriali e ad altre

banche dati idonee a fornire il più elevato numero di informazioni utili al confronto. Tali fonti sono riportate in *Tabella 2*.

RIULTATI

Mutua disponibilità di prodotti autorizzati con Procedura Centralizzata in Italia, Francia, Spagna, Danimarca e Regno Unito

Nelle tabelle 3a-e sono riportati i dati relativi alla mutua disponibilità di prodotti autorizzati con Procedura Centralizzata nei cinque Paesi inclusi nell'analisi.

Delle 152 specialità medicinali autorizzate con Procedura Centralizzata nel periodo 1995-2000, 106 sono effettivamente commercializzate in Italia; di queste ultime, solo 53 (pari al 50%) sono risultate in commercio anche negli altri quattro Paesi inclusi nell'analisi (v. tabella 3a) e rappresentano, pertanto, il campione dello studio. Per tutte le altre specialità, la distribuzione

ITALIA	SPAGNA	FRANCIA	DANIMARCA	REGNO UNITO	N	%
+	+	+	+	+	53	50%

ITALIA	SPAGNA	FRANCIA	DANIMARCA	REGNO UNITO	N	%
+	+	+	+	-	54	51%
+	+	+	-	+	57	53%
+	+	-	+	+	59	55%
+	-	+	+	+	54	51%

ITALIA	SPAGNA	FRANCIA	DANIMARCA	REGNO UNITO	N	%
+	+	+	-	-	62	58%
+	+	-	+	-	63	59%
+	+	-	-	+	67	63%
+	-	+	+	-	55	52%
+	-	+	-	+	59	55%
+	-	-	+	+	63	59%

ITALIA	SPAGNA	FRANCIA	DANIMARCA	REGNO UNITO	N	%
+	+	-	-	-	84	79%
+	-	+	-	-	64	60%
+	-	-	+	-	67	63%
+	-	-	-	+	74	69%

ITALIA	SPAGNA	FRANCIA	DANIMARCA	REGNO UNITO	N	%
+	-	-	-	-	6	5%

Tabella 3a

Specialità autorizzate con Procedura Centralizzata e disponibili in 5/5 Paesi inclusi nell'analisi

Tabella 3b

Specialità autorizzate con Procedura Centralizzata e disponibili in 4/5 Paesi inclusi nell'analisi

Tabella 3c

Specialità autorizzate con Procedura Centralizzata e disponibili in 3/5 Paesi inclusi nell'analisi

Tabella 3d

Specialità autorizzate con Procedura Centralizzata e disponibili in 2/5 Paesi inclusi nell'analisi

Tabella 3e

Specialità autorizzate con Procedura Centralizzata e disponibili in Italia ed in nessun altro Paese incluso nell'analisi

è risultata altamente disomogenea (v. tabelle 3b-3e).

In tabella 4 è riportato l'elenco delle 6 specialità medicinali autorizzate con Procedura Centralizzata nel periodo 1995-2000 e commercializzate esclusivamente in Italia. Come si può notare, in 3 casi su 6 il principio attivo è presente solo in Italia e non compare sotto forma di alcuna specialità medicinale nei restanti quattro Paesi; in 2 casi su 6, il principio attivo è presente negli altri Paesi sotto forma di altra specialità medicinale, e in un caso il principio attivo (pioglitazone) è assente in due Paesi ma compare nei restanti due sotto forma di diversa specialità medicinale.

Disponibilità di dati di prezzo e rimborso richiesti per il confronto tra i Paesi considerati (Italia, Francia, Spagna, Danimarca e Regno Unito)

Il confronto dei dati riguardanti prezzi e rimborsi ha richiesto il reperimento, attraverso le fonti selezionate, della serie di informazioni di seguito elencate :

- Principio attivo
- Nome commerciale
- ATC
- Titolare AIC
- Data AIC
- Prezzo al pubblico
- Prezzo *ex-factory*
- Prezzo con IVA
- Prezzo senza IVA
- Rimborsabilità SSN
- Uso ospedaliero
- Note o liste di rimborsabilità

Il grafico 1 riporta il numero di fonti (su un totale di 10 fonti nazionali consultate) presso le quali è possibile reperire ciascuna delle informazioni richieste.

La massima carenza di dati per le 12 informazioni richieste riguarda i prezzi dei farmaci, in particolare il prezzo *ex-factory* (riportato solo dalla fonte francese *BIAM*) e il prezzo senza IVA (disponibile soltanto presso due fonti: *BIAM* e *British National Formulary*). Migliore appare la reperibilità dei dati relativi alle condizioni di rimborso.

Il grafico 2 riporta il numero di informazioni disponibili presso ciascuna delle fonti consultate e permette di constatare l'esiguità del numero di informazioni accessibili presso le fonti ministeriali, in confronto a banche dati non ministeriali. Tra queste ultime, la fonte di dati più completa, relativamente all'oggetto della ricerca, è risultato il sito francese *BIAM*, seguito dal sito italiano *GIOFIL*. Tra le fonti ministeriali, la più carente, riguardo alla disponibilità delle informazioni richieste, si è rivelata la banca dati del Ministero della Sanità danese, seguita da quella del Ministero della Sanità francese.

Prezzi delle 53 specialità medicinali autorizzate con Procedura Centralizzata (1995-2000) e commercializzate in Italia, Francia, Spagna, Danimarca e Regno Unito

Per 44 delle specialità selezionate è stato possibile reperire l'informazione relativa al prezzo in tutti e cinque i Paesi considerati.

Dall'analisi delle differenze percentuali di prezzo (Italia vs. Spagna, Italia vs. Francia, Italia vs. Danimarca, Italia vs. Regno Unito), è emerso che oltre il 70% delle specialità ha prez-

Tabella 4
Elenco delle specialità medicinali autorizzate con Procedura Centralizzata, presenti in Italia e in nessun altro dei Paesi inclusi nell'analisi

SPECIALITÀ MEDICINALE	PRINCIPIO ATTIVO	NOTA
Infergen	Interferone alfacon	Principio attivo assente negli altri Paesi
Luveris	Lutropin alfa	Principio attivo assente negli altri Paesi
Myocet	Doxorubicina cloridrato	Principio attivo assente negli altri Paesi
Patrex	Sildenafil	Negli altri Paesi è presente la specialità VIAGRA
Telmisartan	Telmisartan	Negli altri Paesi è presente la specialità PRITOR e/o MICARDIS
Glustin	Pioglitazone	In Spagna e Francia è assente il principio attivo; in Danimarca e Regno Unito è presente la specialità ACTOS

zo inferiore in Spagna e in Francia rispetto all'Italia, mentre il 30% delle stesse ha prezzo superiore in Danimarca e nel Regno Unito rispetto all'Italia (grafico 3).

Nelle tabelle 5 e 6 sono riportate le specialità il cui prezzo è risultato, rispettivamente, superiore o inferiore in Italia rispetto a tutti gli altri Paesi.

In tabella 7 è riportato l'elenco delle specialità i cui prezzi in Italia si collocano nella media dei prezzi degli altri Paesi (*range* di variabilità intorno alla media $\pm 2\%$).

Negli altri 23 casi si osserva un andamento variabile, senza che si possa individuare un preciso *trend*. Per cercare di quantificare le differenze di prezzo tra i vari Paesi, è stata dapprima calcolata la distribuzione percentile dei prezzi italiani e sulla base di questa sono state conteggiate, per ciascun Paese, le specialità medicinali che rientrano nelle fasce determinate dai quartili della distribuzione. I risultati sono riportati in tabella 8a.

Successivamente, è stata calcolata la distribuzione percentile di tutti i prezzi di tutte le specialità in tutti i 5 Paesi. In tabella 8b è riportato il numero di specialità medicinali che ricadono nelle fasce determinate dai percentili.

Confrontando i risultati riportati nelle tabelle 8a e 8b, è possibile affermare che, relativamente ai Paesi inclusi nell'analisi:

- la Spagna è il Paese che presenta il massimo numero di specialità medicinali nella fascia di prezzo più bassa (< 25° percentile);
- Spagna e Francia sono i Paesi per i quali è minimo il numero di specialità medicinali che ricadono nella fascia di prezzo più alta (>75° percentile).

L'analisi delle differenze percentuali di prezzo (Italia vs. Spagna, Italia vs. Francia, Italia vs. Danimarca, Italia vs. Regno Unito) effettuata sul sottocampione di specialità sottoposte ad un regime di rimborso in tutti i Paesi (20 specialità), porta ad individuare una distribuzione del numero di specialità con prezzo inferiore/superiore in Italia, il cui andamento, ad un primo esame, non sembra discostarsi sostanzialmente da quello osservato per il campione totale (grafico 4). Tuttavia, nell'ambito di ciascun Paese, la percentuale di specialità medicinali con prezzo inferiore a quello applicato in Italia risulta inferiore, in valore assoluto, a quanto registrato per il campione considerato *in toto* (n=44) (rispettivamente -10%, -5%, -15%, -17% per Spagna, Francia, Danimarca e Regno Unito). Ciò porta a concludere che il riconoscimento della rimborsabilità influisce sulla distribuzione dei prezzi delle specialità medicinali.

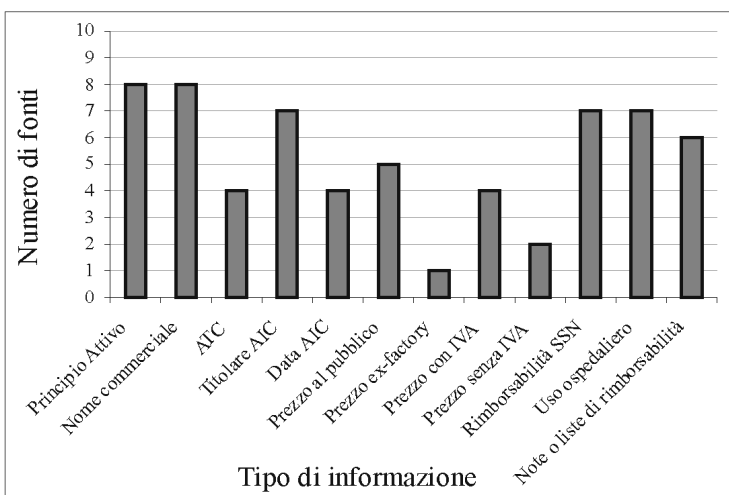


Figura 1

Numero di fonti nazionali presso le quali è disponibile ogni singola informazione richiesta

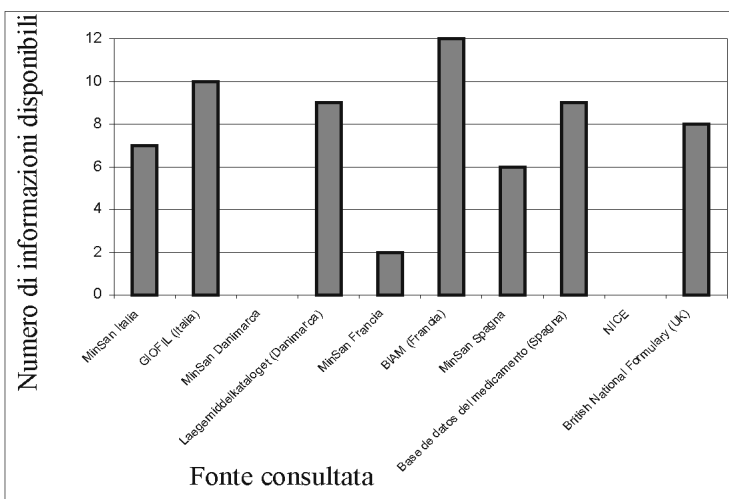


Figura 2

Numero di informazioni disponibili presso ogni singola fonte nazionale consultata

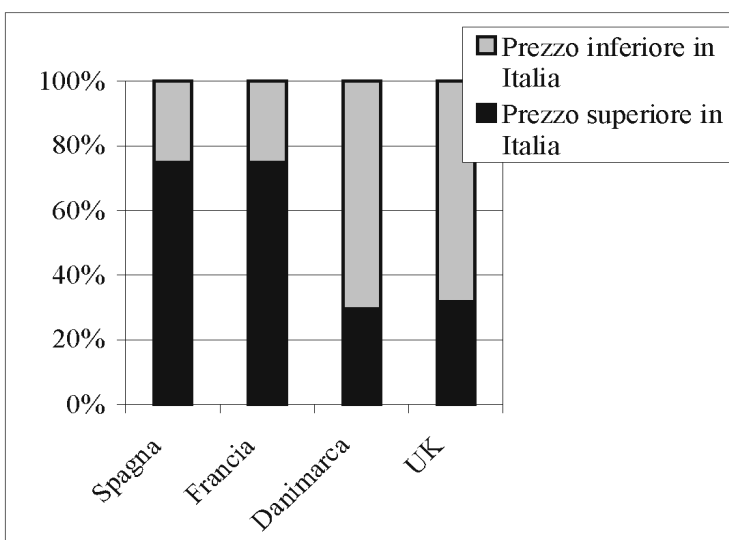


Figura 3

Percentuale di specialità il cui prezzo in Italia è maggiore/minore rispetto agli altri Paesi (n=44)

ATC (3° LIVELLO)	PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DIFFERENZE	
			Min	Max
L04A	Micofenolato mofetile	CELLCEPT	-10%	-70%
A16A	Imiglucerasi	CEREZYME	-9%	-73%
S01G	Emedastina difuramato	EMADINE	-6%	-34%
L01X	Topotecan cloridrato	HYCAMPTIN	-8%	-141%
L01X	Rituximab	MABTHERA	-3%	-48%
L04A	Basiliximab	SIMULECT	-11%	-80%
J05A	Nevirapina	VIRAMUNE	-27%	-71%
J05A	Abacavir	ZIAGEN	-21%	-93%

Tabella 5

Elenco delle specialità il cui prezzo in Italia è inferiore a quello di tutti gli altri quattro Paesi

ATC (3° LIVELLO)	PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DIFFERENZE	
			Min	Max
D06B	Imiquimod	ALDARA	+5%	+30%
G03X	Cetrorelix acetato	CETROTIDE	+3%	+36%
J05A	Endinavir solfato	CRIVAN	+34%	+49%
G03G	Follitropina alfa	GONAL F	+8%	+26%
B01A	Retepase	RAPILYSIN	+22%	+44%
B01A	Clopidogrel	PLAVIX	+13%	+37%

Tabella 6

Elenco delle specialità il cui prezzo in Italia è superiore a quello di tutti gli altri quattro Paesi

ATC (3° LIVELLO)	PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ
C09C	Irbesartan	APROVEL
C09C	Telmisartan	MICARDIS
J05A	Ribavirina	REBETOL
S01E	Brinzolamide	AZOPT
G04B	Sildenafil	VIAGRA
J05A	Nelfinavir	VIRACEPT
L01X	Verteporfina	VISUDINE

Tabella 7

Elenco delle specialità il cui prezzo in Italia è in media rispetto a quello degli altri quattro Paesi

Rimborsabilità di specialità medicinali approvate con Procedura Centralizzata (1995-2000) e commercializzate in Italia, Spagna, Francia, Danimarca e Regno Unito

Di seguito, sono riportati i risultati del confronto dei dati di rimborso, riferiti a 53 specialità medicinali mutuamente disponibili in tutti i cinque Paesi considerati.

Come risulta dal grafico 5, in ogni Paese, un gruppo consistente di specialità medicinali è

sempre rimborsata, mentre una quota più piccola è esclusa dalla rimborsabilità. Spagna e Regno Unito presentano la più elevata percentuale di specialità medicinali rimborsate (98%), mentre spetta all'Italia la massima percentuale di specialità commercializzate e *non rimborsate* (65%).

Per quanto attiene alla classificazione delle specialità del campione in 'prodotti ad esclusivo uso ospedaliero' (H) e 'prodotti ad uso non ospedaliero' (non H), il grafico 6 permette di osservare come, relativamente ai Paesi considerati, la massima percentuale di prodotti H compete alla Spagna (76%), mentre si riferisce al Regno Unito la quota più bassa (4%).

Le scelte riguardanti i singoli prodotti sono però spesso differenti da Paese a Paese. Ad esempio, nessun prodotto è escluso dalla rimborsabilità in tutti e cinque i Paesi della ricerca, e solo 5 prodotti (Caelix, Hycamtin, Mabthera, Viramune, Ziagen) sono inseriti in classe H in tutti i Paesi considerati.

Nella serie grafici 7a-e è riportata in dettaglio, per ciascun Paese, la suddivisione percentuale del campione di specialità medicinale, in funzione delle classi di rimborsabilità adottate in ambito nazionale.

PREZZO(*)	ITALIA	FRANCIA	SPAGNA	DANIMARCA	REGNO UNITO
< 25°percentile	11	11	13	11	11
26°-50° percentile	11	12	10	10	10
51°-75° percentile	11	12	12	12	12
>75° percentile	11	9	9	11	11
(*) 0° percentile=6,92; 25°percentile=38,45; 50°percentile=113,67; 75°percentile=565.055; 100° percentile=1838,59.					

Tabella 8a

Distribuzione numerica delle specialità del campione (n=44), in funzione dei percentili dei prezzi italiani

PREZZO(*)	ITALIA	FRANCIA	SPAGNA	DANIMARCA	REGNO UNITO
< 25°percentile	10	10	13	11	11
26°-50° percentile	12	13	10	10	10
51°-75° percentile	11	12	11	10	11
>75° percentile	11	9	10	13	12
(*) 0° percentile=6,92; 25°percentile=38,45; 50°percentile=113,67; 75°percentile=565.055; 100° percentile=1838,59.					

Tabella 8b

Distribuzione numerica delle specialità del campione (n=44) in funzione dei percentili della totalità dei prezzi

Come si può notare, la classe di rimborso totale (100%) è prevista soltanto in tre Paesi: Italia (classe A), Francia e Regno Unito. Rispetto agli altri Paesi, l'Italia, pur avendo la più alta percentuale di farmaci non rimborsabili (classe C: 30,4%), possiede, dopo il Regno Unito, la più elevata percentuale di farmaci completamente rimborsati (classe A: 43,8%).

DISCUSSIONE

Il confronto dei prezzi e delle condizioni di rimborso dei prodotti autorizzati con Procedura Centralizzata Europea nel periodo 1995-2000 conferma come il persistere di barriere nazionali connesse all'ordinamento giuridico dei singoli Stati Membri ed all'assetto organizzativo dei rispettivi sistemi sanitari costituisca il principale ostacolo al completamento del Mercato Unico del farmaco da tempo auspicato dall'Ue (14), (15), (16). In particolare, si è potuto rilevare che:

- solo il 50% delle specialità medicinali incluse nel campione sono mutuamente disponibili in Italia, Spagna, Francia, Regno Unito e Danimarca;
- i prezzi, per lo stesso gruppo di prodotti commercializzati, sono ancora molto differenziati tra loro nei diversi Paesi, con minimi e massimi che variano da ± 10 a $\pm 150\%$;
- anche in Italia, i prezzi di alcuni prodotti si discostano fortemente da quelli di altri Paesi (Abacavir -93%; Endinavir +49%);
- in generale, Danimarca e Regno Unito hanno prezzi più alti dell'Italia, mentre Spagna

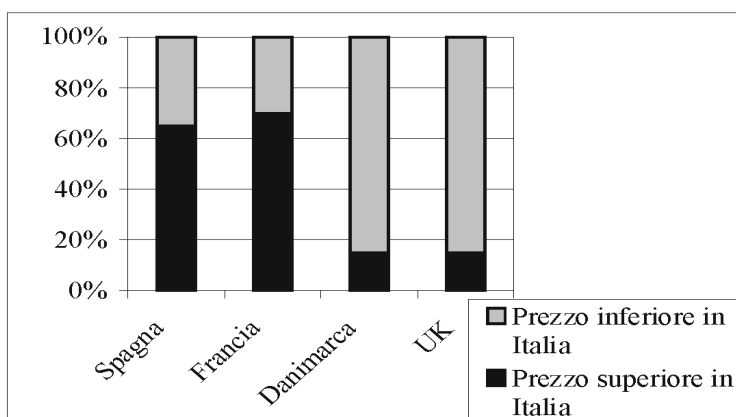


Figura 4

Percentuale di specialità il cui prezzo in Italia è maggiore/minore rispetto agli altri Paesi. Analisi relativa al sottoinsieme di specialità rimborsate in tutti i Paesi (n=20)

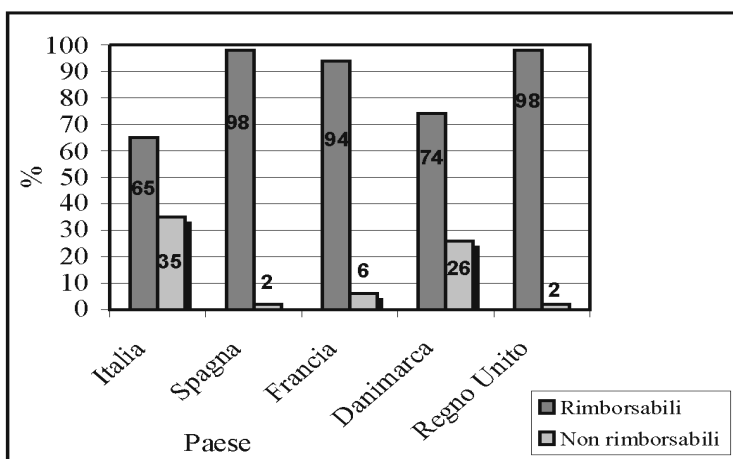


Figura 5

Percentuale di specialità medicinali rimborsabili e non rimborsabili rispetto ad un campione di 53 specialità medicinali approvate con PC e commercializzate nei 5 Paesi inclusi nell'analisi

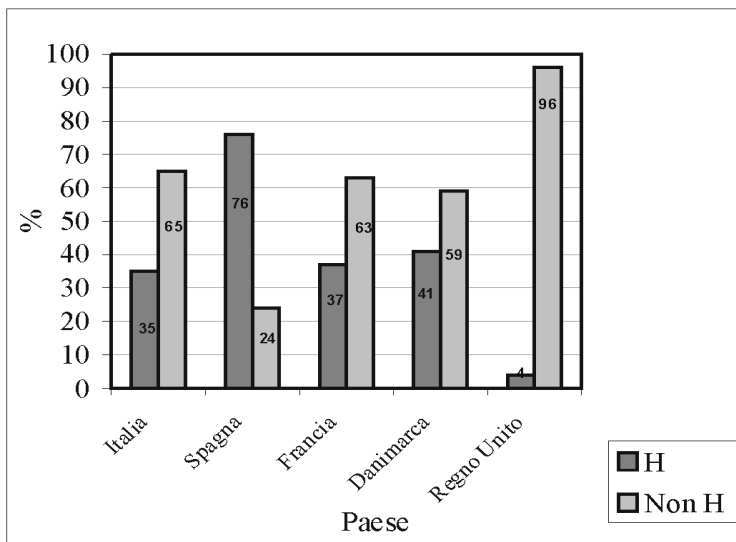


Figura 6
 Percentuale di specialità medicinali "H" e "non H", rispetto ad un campione di 53 specialità medicinali approvate con PC e commercializzate nei 5 Paesi inclusi nell'analisi

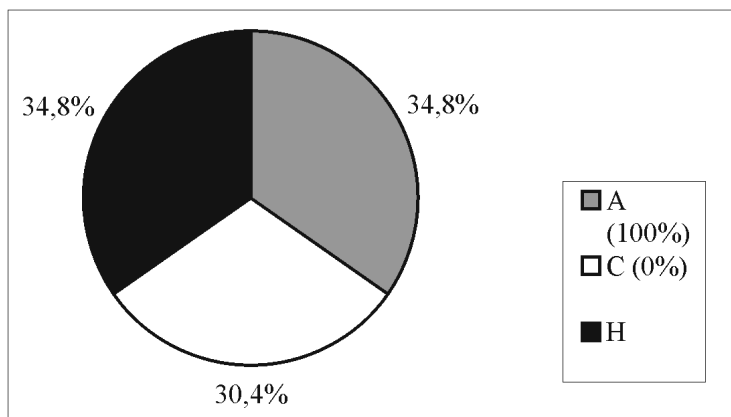


Figura 7a
 Classi di rimborsabilità in Italia

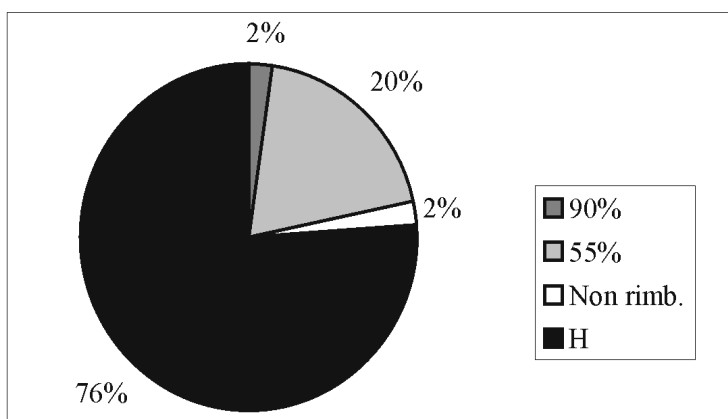


Figura 7b
 Classi di rimborsabilità in Spagna

e Francia hanno prezzi più bassi: ciò corrisponde a diverse modalità di formazione del prezzo, maggiormente amministrato negli ultimi due Paesi;

- il sistema della negoziazione ottiene in media prezzi più bassi rispetto ai Paesi in cui il prezzo è sottoposto a controllo indiretto, ma più alto rispetto ai Paesi in cui si applica un controllo diretto;
- il controllo diretto esercitato in Spagna si dimostra un sistema efficace ai fini di bilanciare l'aumento del costo di prodotti innovativi, ma comporta il collocamento di un eccessivo numero di farmaci in fascia H;
- il numero di prodotti totalmente o parzialmente rimborsati varia notevolmente per il Regno Unito (un solo prodotto escluso dalla rimborsabilità) e per l'Italia, che rappresenta il Paese con la massima percentuale di prodotti non rimborsati.

Affinché un confronto internazionale dei prezzi e delle condizioni di rimborso praticati assuma significato ai fini della determinazione della spesa pubblica, è essenziale che esso a) tenga conto dell'assetto organizzativo dei sistemi sanitari interessati al confronto; b) sia integrato da informazioni controllate riguardanti consumi, abitudini prescrittive, epidemiologia territoriale e c) si fondi su metodologie standardizzate. Allo stato attuale, una serie di impedimenti culturali e burocratici preclude il simultaneo soddisfacimento dei requisiti indicati.

Ciò rende azzardata un'ipotesi di generalizzazione dei risultati dell'analisi finalizzata a considerazioni di ordine macroeconomico. L'elaborazione delle informazioni ottenute, e le oggettive difficoltà incontrate in sede di raccolta delle stesse, suggeriscono tuttavia alcune riflessioni conclusive:

- a dispetto della vocazione pan-europea del settore farmaceutico, più volte dichiarata in una serie di documenti ufficiali emanati dall'Unione Europea (15),(16) il mercato europeo del farmaco si configura a tutt'oggi come una costellazione di quindici singoli mercati, ciascuno governato da proprie regole. All'origine di ciò che il Commissario europeo Peter Sutherland ha definito "*the greatest failure of the single market*", si colloca, probabilmente, un'interpretazione restrittiva dell'art.152 del *Treaty Establishing the European Community*, che contraddice nel merito il proposito di realizzare un *Single Market* del farmaco ("*...excluding any harmonisation of the laws and regulations of the Member States ... Community action in the field of public health shall fully respect the responsibilities of the Member States for*

the organisations and delivery of health services and medical care”);

- l'unicità di una procedura europea di registrazione dei farmaci non assicura un immediato e sincrono accesso alle terapie nei singoli Stati Membri. Numerosi documenti dell'Unione Europea e della Federazione Europea dell'Industria Farmaceutica (EFPIA) (15), (17), (18), dimostrano come l'effettiva commercializzazione di un farmaco, anche quando questo sia stato autorizzato con un'unica procedura di registrazione comunitaria, differisca notevolmente da un Paese all'altro, a causa di ritardi procedurali e burocratici di varia natura, che possono giungere a sfiorare i quattro anni. L'Italia, da questo punto di vista, non fa eccezione, collocandosi nella media dei ritardi registrati nell'Ue. Anche la Commissione Europea ha rilevato che le ragioni di questi ritardi non sono chiare (anche se verosimilmente imputabili al diffondersi di pratiche di negoziazione nel controllo della spesa farmaceutica) e sono difficili da spiegare alla luce di quanto previsto dalla direttiva sulla trasparenza, secondo la quale le decisioni sui prezzi ed i rimborsi non dovrebbero occupare più di 180 giorni.

L'analisi della mutua disponibilità delle specialità medicinali autorizzate con Procedura Centralizzata nel periodo 1995-2000 ha confermato l'estrema disomogeneità della distribuzione dei farmaci sul territorio europeo, riconducibile a: a) assenza di alcuni principi attivi dai mercati di alcuni Stati Membri, con conseguente mancato accesso ai benefici associati al loro utilizzo; b) presenza di uguali principi attivi sotto forma di specialità medicinali eterogenee per dosaggio, forma farmaceutica, numerosità di unità posologiche, nome commerciale; a questo proposito, la standardizzazione delle caratteristiche dei prodotti commercializzati con nomi differenti in Paesi diversi porterebbe alla circolazione di un minor numero di specialità medicinali sul territorio europeo, garantendo un notevole abbattimento dei costi di distribuzione;

- la mancanza di una fonte europea di informazioni relative ai prezzi dei farmaci e alle loro eventuali fluttuazioni nel tempo pesa in maniera considerevole sulla possibilità di effettuare confronti tra i diversi sistemi. Inoltre, la continua implementazione di fonti informative informatizzate e non omogenee fa sì che molte informazioni si sovrappongano, mentre altre restino fortemente lacunose, rendendo più difficile il controllo della qualità dei dati. L'alto grado di entropia informativa descritto rende prioritaria la realizzazione a breve di un si-

stema informatizzato europeo, idoneo a fornire informazioni controllate e differenziate in base alle caratteristiche dell'utenza (istituzioni nazionali e locali, medici, organizzazioni di pazienti, ecc.). Già agli inizi degli anni Novanta, l'esigenza di disporre di un sistema avanzato di comunicazione tra agenzie regolatorie ed industria farmaceutica, su base nazionale e internazionale, aveva ispirato un progetto europeo (*European Community Pharmaceutical Information Project*), che prevedeva la definizione di un repertorio di farmaci disponibili in Europa,

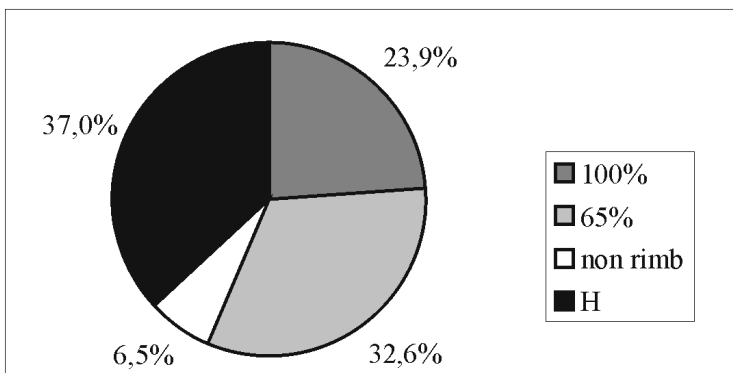


Figura 7c
Classi di rimborsabilità in Francia

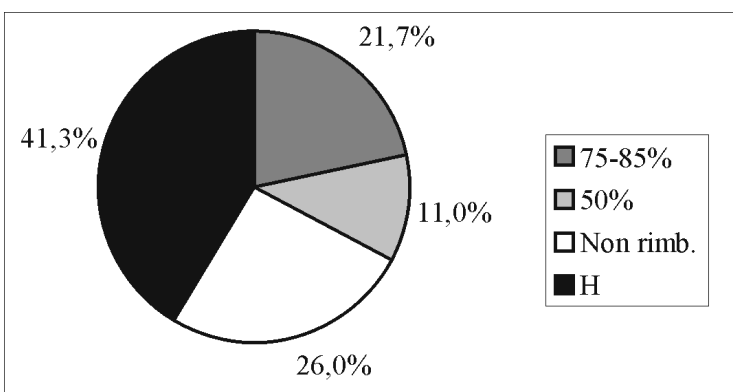


Figura 7d
Classi di rimborsabilità in Danimarca

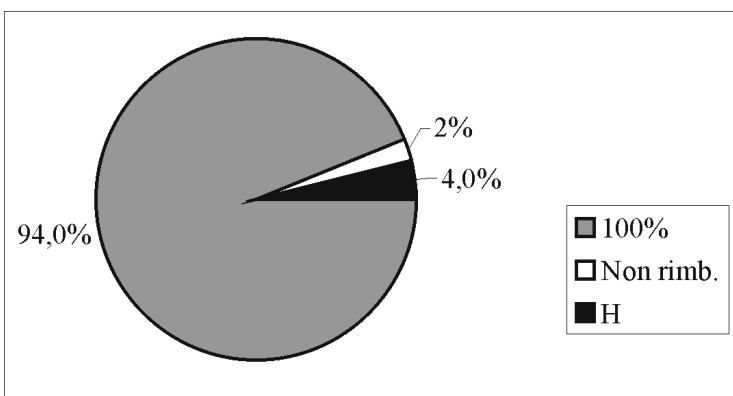


Figura 7e
Classi di rimborsabilità nel Regno Unito

(*European Product Index, EPI*), nell'ottica di a) assicurare la trasparenza del mercato, b) supportare la farmacovigilanza, c) fornire adeguate informazioni tecniche sui farmaci. A causa di una serie di difficoltà iniziali, questo progetto non è mai stato sviluppato. Un'analoga iniziativa dell'EMA, il progetto *MINE (Medicines Information Network for Europe)*, non è ancora diventata operativa. (19);

il mercato farmaceutico europeo non può ancora considerarsi veramente integrato per quanto attiene ai prezzi ed alle condizioni di rimborso praticate nei diversi Paesi. L'adozione di differenti modelli di formazione del prezzo nell'ambito dei singoli Stati Membri è all'origine dell'eterogeneità dei prezzi osservati. In generale, i Paesi con sistemi di prezzo amministrato presentano prezzi mediamente più bassi rispetto a quelli in cui il prezzo è libero; per l'Italia, si riscontra una situazione intermedia, in quanto, tendenzialmente, i prodotti sottoposti a contrattazione hanno prezzi più bassi rispetto a quelli di Regno Unito e Danimarca, ma più alti rispetto a Francia e Spagna. La disomogeneità dei prezzi e delle condizioni di rimborso è inoltre funzione del grado di penetrazione dei farmaci innovativi nei diversi mercati: mercati molto differenziati dal punto di vista della disponibilità dei prodotti presentano anche le massime differenze nei valori dei prezzi e nelle condizioni di rimborso. Sembra possibile affermare che la diffusione dei prodotti innovativi in un elevato numero di Stati Membri sia associata ad una migliore armonizzazione delle loro caratteristiche di prezzo e rimborso;

poiché tutti i Paesi dichiarano di privilegiare, nelle loro decisioni, gli aspetti riguardanti il "provato beneficio terapeutico" e la "superiorità terapeutica" del prodotto, sorprende riscontrare, per prodotti sottoposti ad un unico processo di valutazione scientifica, una varietà di percorsi decisionali dall'esito discordante. Allo scopo di favorire l'armonizzazione delle decisioni assunte nell'ambito dei diversi Stati Membri ed uniformare le condizioni di accesso alle terapie, è necessario che il valore terapeutico dei nuovi prodotti risulti identificabile in modo univoco all'atto stesso del rilascio di una AIC comunitaria. In quest'ottica, numerosi Stati Membri stanno sperimentando metodologie che tendono alla valutazione del vantaggio terapeutico ai fini della rimborsabilità, e talora del prezzo, fondate su misure di costo-efficacia. A favore della negoziazione incentrata su valutazioni di

costo-efficacia, si è espressa in ripetute occasioni l'Unione Europea:

- 1) il Consiglio "Mercato Interno", già nel maggio 1998, ha sollecitato gli Stati Membri a tenere conto dell'innovatività dei farmaci, in sede di definizione del prezzo, facendo esplicito riferimento al valore terapeutico ed al rapporto di costo-efficacia dei farmaci stessi;
- 2) la Commissione (COM 588/1998) ha invitato gli Stati Membri a sostituire i modelli di controllo del prezzo con modelli negoziati basati sul valore terapeutico e su valutazioni di costo-efficacia;
- 3) un'analoga raccomandazione è stata emanata dal Parlamento Europeo (Risoluzione A4 0205/1999).

A distanza di tempo, le modalità applicative delle misure proposte restano altamente disomogenee a causa di:

- differenze nei modelli organizzativi dei diversi Stati Membri,
- processi di trasformazione in atto in quasi tutti i Paesi,
- mancanza di strumenti di comparazione internazionale.

Le principali discrepanze concernono l'obbligo di presentare studi di valutazione economica all'atto della contrattazione e l'esistenza o meno di linee-guida ufficiali finalizzate alla corretta conduzione e alla presentazione di tali studi.

L'esigenza di uniformare le metodologie di valutazione economica in ambito europeo - esigenza che prescinde dalla possibilità di raggiungere un "Euro-price", attualmente non previsto nella sfera di competenze dell'Unione Europea - è stata da tempo ribadita sia in sede scientifica che istituzionale; solo di recente, tuttavia, la Comunità Europea ne ha preso atto, con la costituzione presso la DGIII di un *Working Group* dedicato all'argomento.

E' auspicabile che ciò contribuisca ad ovviare alle incongruenze derivanti dalla diacronia evolutiva tra il sistema di registrazione dei farmaci, da tempo centralizzato e pan-europeo, ed il sistema di determinazione dei prezzi e dei rimborsi, il cui carattere storicamente nazionale contrasta ancora la realizzazione di un vero mercato unico del farmaco e di un comune sistema europeo per la tutela della salute.

Questo lavoro è stato realizzato con un contributo del Ministero della Salute

BIBLIOGRAFIA

1. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Website: <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-5/pdfs-en/932309en.pdf>
2. Report of the Working Group on "Pharmaceuticals and Public Health" of the High Level Committee on Health (28 march 2000)- *Pharmaceuticals and Public Health in the EU: Proposals to the High Level Committee on Health for Policies and Actions in the Framework of the Treaty of Amsterdam* – Website: http://europa.eu.int/comm/health/ph/key_doc/ke02_en.pdf
3. Danzon, P. M., Chao, L-W - *Cross-national price differences for pharmaceuticals: how large, and why?* - Journal of Health Economics 2000; 19: 159-195.
4. Danzon, P.M. – *Price Comparisons for Pharmaceuticals: a Review of U.S. and Cross-National Studies* - Website <http://www.whartonhealthcare.org/pdfs/ContentDanzinarticle.pdf>
5. Jommi, C. e Lucioni, C. – *Il confronto internazionale tra i prezzi dei farmaci* – In: Lucioni, C., Minghetti, P. (a cura di) – *Economia e normativa del farmaco*, Torino, UTET, 1998.
6. Blachier, C. e Kanavos, P. – *France - Pharmaceutical Pricing and Reimbursement* – Website: <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/tse/France.pdf>
7. Friedeberg-Steward, B. – *Pricing and Reimbursement of Pharmaceutical Products in France* – Drug Information Journal 2000; 34:1201-1205.
8. Jommi, C. – *Italy – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement* – Website: <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/tse/Italy.pdf>
9. Fattore, G. e Jommi, J. – *The New Pharmaceutical Policy in Italy* – Health policy 1998; 46:21-41.
10. Kullman, D. – *United Kingdom – Pharmaceutical Price and Reimbursement Policies* - Website: <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docstse/UK.pdf>
11. Montoro, A. – *Spain – Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals* – Website: <http://pharmacos.eudra.org/F37g10/docs/tse/Spain.pdf>
12. Heinesen, B. – *Denmark- Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies* – Website. <http://pharmacos.eudra.org7F3/g10/docs/tse/denmark.pdf>
13. Ceci, A, Folino-Gallo, P., Baiardi, P., Capri, S., Cipollina, L., Reggio, S. - *Studio sui farmaci registrati a livello EMEA: innovatività, prezzi e rimborsabilità nei Paesi UE* - GISF (Gruppo Italiano per gli Studi di Farmacoeconomia)/Ministero della Sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza", 2001.
14. Hodges, C.J.S. – *Pricing and Reimbursement Issues in the European Economic Area* – Drug Information Journal 1997; 31:251-258.
15. COM(98)588 final - *Commission Communication on the Single Market in Pharmaceuticals* – Website: <http://pharmacos.eudra.org/F2/smarket/pdf/Com1198.pdf>
16. A4-0205/99 – *Resolution on the Communication from the Commission on the Single Market in Pharmaceuticals (COM(98)0588 – C4-0127/99)* – Website: <http://pharmacos.eudra.org/F2/smarket/pdf/cemaipen.pdf>
17. European Commission - *G10 Medicines High Level Group on Innovation and Provision of medicines* – Consultation Paper – Annex I - <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/responses/resp2/5.pdf>
18. G10 High Level Group on Innovation and Provision of Medicines – EFPIA comments on the Commission Consultation Paper (November 2001) - http://www.efpia.org/4_pos/economic/g10.pdf
19. Folino-Gallo, P., Walley, T., Frolich, J.C., Carvajal, A – *Availability of medicines in the European Union: results from the EURO-Medicines project* - Eur J Clin Pharmacol 2001; 57: 441-446.