

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Determinanti nella negoziazione dei prezzi per i nuovi farmaci: l'esperienza dell'Agenzia Italiana del Farmaco

DETERMINANTS OF PRICE NEGOTIATIONS FOR NEW DRUGS. THE EXPERIENCE OF THE ITALIAN MEDICINES AGENCY

Villa F, Tutone M, Altamura G, et al.
Health Policy 2019; 123: 595-600

Introduzione

La regolamentazione dei prezzi dei farmaci dovrebbe perseguire l'efficienza allocativa. La concorrenza dei prezzi dovrebbe essere rafforzata per i farmaci con un profilo rischio-beneficio simile, garantendo un prezzo di premio (*premium price*) ai prodotti che forniscono un valore aggiunto. Per raggiungere questo obiettivo, è opportuno ricorrere all'approccio della definizione del prezzo basato sul valore (*value-based pricing*, VBP). Il dibattito sul VBP è stato sollevato negli Stati Uniti, dove i prezzi non sono ancora regolamentati, ma gli sconti sui prezzi di listino sono abbastanza diffusi tra le compagnie di assicurazione. Tuttavia, ha interessato principalmente i Paesi in cui i prezzi sono regolati direttamente o indirettamente. Il VBP richiede che i benefici e i costi siano identificati, misurati e valutati, che i benefici siano aggregati e che venga adottata una regola per convertire i benefici in un costo accettabile, dati i vincoli di budget.

Sono attualmente utilizzati diversi modelli che operativizzano il VBP in base ai vincoli di budget, che vanno da una soglia al costo per QALY (*Quality Adjusted Life Years*) a un approccio multi-criterio in cui si considerano diversi domini (tra cui la gravità della malattia, la necessità non soddisfatta [*unmet need*], il valore terapeutico aggiunto, l'impatto sul costo unitario per paziente, l'impatto sul bilancio) nella negoziazione dei prezzi dei farmaci. Questa negoziazione, che è confidenziale nella maggior parte dei Paesi, può far emergere un mancato allineamento tra la proposta di valore da parte dell'industria e la percezione del valore sotto i vincoli di bilancio. Di conseguenza, potrebbe esserci un importante divario tra la proposta di prezzo presentata dall'industria e il prezzo finale negoziato (di seguito " ΔP "). Ad oggi, la letteratura sui *driver* di questo gap è scarsa.

L'Italia è uno dei Paesi in cui i prezzi dei farmaci sono regolamentati attraverso la negoziazione e rappresenta un caso di studio ideale per diversi motivi.

In primo luogo, i prezzi e i rimborsi (P&R) per i nuovi medicinali sono negoziati simultaneamente dall'Agenzia Italiana per i Medicinali (AIFA) e dalla società interessata. Questo rende più difficile la negoziazione, dal momento che un farmaco non otterrà il rimborso se non viene raggiunto un accordo sul prezzo.

Inoltre, nell'ultimo decennio, l'AIFA ha ampiamente fatto ricorso ai *Managed Entry Agreements* (MEA). I MEA sono accordi tra produttori e pagatori che consentono l'accesso alla tecnologia sanitaria a determinate condizioni. Sono utilizzati per gestire l'incertezza sull'impatto clinico ed economico dei farmaci. Questi accordi possono essere suddivisi in due gruppi: accordi finanziari, che consentono ai contribuenti di condividere con l'industria l'impatto di bilancio post-marketing di nuovi farmaci; o accordi basati sul risultato, che collegano l'onere del pagatore all'impatto effettivo dei farmaci sulla salute. In Italia vengono utilizzati contratti sia finanziari che basati sui risultati. Il primo include sconti nascosti, sconti su un numero predefinito di primi cicli/scatole (indicati in Italia con il termine *cost-sharing*), massimali di spesa per ogni singolo farmaco e accordi su prezzi/volumi; quest'ultimo comprende i contratti di rimborso legati alla performance che limitano il rimborso ai pazienti che rispondono al trattamento (indicati in Italia come *payment-by-result* o *risk-sharing*). *Cost-sharing*, *payment-by-results* e *risk-sharing* si basano sui registri di monitoraggio implementati da AIFA che consentono di tracciare ogni singolo paziente nella *real life* e raccogliere i dati necessari ai fini dell'accordo. In Italia, così come in altri sistemi sanitari, i MEA e gli sconti sui prezzi negoziati sono riservati.

Infine, in Italia i programmi di accesso anticipato per i farmaci sono abbastanza consolidati, tra cui l'uso compassionevole, che è coperto dall'industria, e l'uso *off-label*, rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'uso *off-label* è consentito da AIFA (in determinate circostanze) e prevede la raccolta dei dati prima che il farmaco entri nel processo di negoziazione, riducendo così l'incertezza.

Per questi motivi è stata utilizzata l'Italia come caso-studio per esaminare fino a che punto il prezzo inizialmente proposto dalle imprese viene abbassato durante la negoziazione e per indagare i determinanti della differenza tra tale proposta di prezzo e il prezzo finale rimborsato.

Metodi

L'analisi ha incluso tutti i nuovi farmaci il cui processo di P&R è stato concluso negli ultimi 5 anni (2013-2017) con una decisione positiva sul rimborso. Sono stati valutati separatamente i farmaci orfani, i cui prezzi sono di solito più alti data la ridotta numerosità dei pazienti, e tutte le altre nuove molecole.

Per l'analisi è stato considerato l'impatto delle seguenti variabili sul ΔP : la qualifica di orfano, la dimensione della società farmaceutica che presenta il dossier P&R, il tipo di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) data dalla Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), l'uso/non uso e il tipo di MEA (esclusi sconti nascosti), l'istituzione di un registro dei farmaci, lo stato di innova-

zione, l'inclusione preventiva del farmaco nell'elenco dei prodotti medicinali *off-label* in base alla Legge 648/96 prima del regolare processo di negoziazione P&R, l'uso compassionevole del farmaco, il processo di valutazione dell'AIFA, la popolazione target prevista nei primi tre anni di commercializzazione in Italia, e la spesa prevista del SSN nei primi tre anni sul mercato italiano.

L'impatto di ogni variabile sul ΔP è stato studiato in primo luogo utilizzando un approccio univariato (ANOVA unidirezionale). Successivamente, è stato costruito un modello multivariato per valutare come questi fattori, presi in considerazione contemporaneamente, influenzano il ΔP , considerato come un *proxy* del risultato del processo di negoziazione del prezzo finale.

Risultati

I fascicoli presentati riguardavano 66 farmaci orfani e 130 farmaci non orfani. Il rimborso è stato concesso al 66,7% dei farmaci orfani (44) e al 68,5% dei non orfani (89), mentre il 16,7% (11) e il 13,1% (17), rispettivamente, non sono stati rimborsati.

In generale, tutti gli accordi stipulati durante l'istituzione del prezzo hanno permesso di abbassare in media il prezzo proposto del 27,4%. In particolare, lo status di "farmaco innovativo" è stato concesso a 24 medicinali (23 farmaci rimborsati dal SSN e 1 farmaco non rimborsato). Il ΔP medio per questi farmaci è stato del 32,2%. La media per i farmaci orfani e non orfani rimborsati era rispettivamente del 25,1% e del 28,6%.

Nell'analisi di regressione multivariata, sono state selezionate tre variabili per il modello finale come sottoinsieme "ottimale" di variabili che spiegano la variabilità del ΔP : l'inclusione preventiva nell'elenco dei farmaci fuori etichetta basati sulla legge italiana 648/96, l'attuazione di un MEA e le spese previste nei primi tre anni sul mercato.

Conclusioni

Nello studio, il ΔP era più alto per i farmaci innovativi rispetto a tutti i farmaci, in media. Questo risultato può essere attribuito a una maggiore discrepanza tra la percezione del valore da parte dell'industria e da parte di AIFA sui farmaci innovativi. È interessante notare che tutti i farmaci innovativi vengono rimborsati, ad eccezione di un farmaco (orfano), il cui produttore non era disposto a negoziare e abbassare il prezzo proposto.

L'analisi multivariata suggerisce che il ΔP è inferiore quando il farmaco era precedentemente incluso nell'elenco dei farmaci *off-label* in base alla legge italiana 648/96. Questo risultato può essere giustificato dalla circostanza che è improbabile che il prezzo negoziato sia notevolmente ridotto - durante il processo di negoziazione - al di sotto del prezzo stabilito quando il farmaco è incluso nell'elenco dei farmaci *off-label*. D'altra parte, è stato trovato un ΔP più alto per i farmaci approvati per una popolazione più ampia, con una spesa attesa più alta: intuitivamente, maggiore è l'impatto sul budget maggiore sarà il ΔP richiesto per ottenere lo stato di rimborso al fine di garantire la sostenibilità complessiva del sistema.

Sia l'analisi univariata che quella multivariata mostra-

no un'importante correlazione positiva tra l'esistenza di un MEA basato su dati finanziari e il ΔP : ciò era previsto, poiché il ΔP dipende anche dall'applicazione di un MEA. I MEA hanno consentito il rimborso di una parte significativa di nuovi farmaci in Italia. È molto probabile che senza questi accordi, il numero di farmaci rimborsati sarebbe stato inferiore. D'altra parte, i negoziati riservati hanno sollevato il dibattito a livello internazionale, a causa dei loro effetti sul *referencing price* esterno (ERP), poiché l'uso di MEA riservati si traduce in un prezzo di riferimento ufficiale molto più alto del prezzo effettivo sul mercato interno.

Un altro risultato interessante derivante dall'analisi univariata è il ruolo svolto dall'istituzione di un registro di controllo. I registri dei farmaci sono implementati quando i criteri di ammissibilità dei pazienti ai trattamenti sono complessi e quando vi è una elevata incertezza sugli effetti del farmaco nella *real life*. È probabile che sia negoziato un ΔP più grande in situazioni di incertezza e in caso di carenza di evidenze al momento delle negoziazioni di P&R.

I risultati hanno alcune implicazioni politiche rilevanti. Oltre all'impatto sull'ERP, la questione è se il ΔP è ragionevole o no. Dal momento che l'Italia non ha adottato una soglia sul rapporto di costo/efficacia incrementale che potrebbe essere utilizzata come rationale per spiegare il ΔP , vanno considerati due aspetti. Da un lato, AIFA si è affidata con successo alla negoziazione e ai MEA per spingere le aziende ad abbassare le loro proposte di prezzo. D'altra parte, la riduzione dei prezzi potrebbe anche indicare che le aziende farmaceutiche propongono prezzi che non fittano con il valore dei loro prodotti.

Efficacia e sicurezza comparativa dei farmaci antipertensivi in prima linea

COMPREHENSIVE COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIRST-LINE ANTIHYPERTENSIVE DRUG CLASSES: A SYSTEMATIC, MULTINATIONAL, LARGE-SCALE ANALYSIS

Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, et al. *Lancet* 2019; 394: 1816-1826

Introduzione

Pazienti e medici hanno a disposizione una vasta gamma di opzioni farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione, ma poche indicazioni su quale specifico agente utilizzare come terapia iniziale. Le linee guida per il controllo pressorio dell'*American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* del 2017 approvano uno qualsiasi tra diuretici tiazidici o tiazidici-simili, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), bloccanti del recettore dell'angiotensina o calcio-antagonisti, se non controindicati. Lo stesso approccio non specifico emerge dalle linee guida dell'*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* del 2018, che includono anche i beta-bloccanti.

Queste raccomandazioni derivano in gran parte da precedenti trial randomizzati (*randomised clinical trials*, RCT) che hanno messo a confronto diretto alcuni principi attivi (non classi di farmaci) e spesso non si sono limitati alla terapia iniziale. Ad esempio, il più grande RCT comparativo sui farmaci antipertensivi, il trial ALLHAT, ha arruolato pazienti da febbraio 1994 a gennaio 1998, oltre due decenni fa, esaminando tre agenti rappresentativi su un campione di partecipanti per lo più già in trattamento. Inoltre, la maggior parte degli studi considerati nella revisione sistematica delle linee guida ACC/AHA 2017 sono stati condotti prima del 2000.

La *Cochrane Review* del 2017 sul trattamento antipertensivo di prima linea, un aggiornamento dell'analisi del 2009, non ha trovato nuovi RCT da includere. La revisione conclude che "l'uso in prima linea di diuretici tiazidici a basso dosaggio ha ridotto tutti gli outcome di morbilità e mortalità nei pazienti adulti con ipertensione primaria da moderata a grave. L'utilizzo in prima linea degli ACE-inibitori e dei calcio-antagonisti può essere altrettanto efficace, ma l'evidenza è di qualità inferiore". Pertanto, permangono incertezze e, sfortunatamente, non vi sono dati aggiornati sull'efficacia e sulla sicurezza comparative dei farmaci antipertensivi comunemente utilizzati nella *real world*.

Metodi

È stato sviluppato un modello di generazione delle evidenze basato su una rete di database per lo studio dell'ipertensione (LEGEND-HTN) per confrontare i comuni trattamenti farmacologici antipertensivi mediante un'analisi sistematica su larga scala di nove database osservazionali dal *Observational Health Data Science and Informatics (OHDSI) distributed data network*.

Per ogni database è stata effettuata un'analisi retrospettiva e comparativa su una coorte di nuovi utilizzatori. Sono stati inclusi i pazienti con monoterapia antipertensiva iniziale con qualsiasi agente attivo compreso nelle cinque classi di farmaci elencati come agenti primari nelle linee guida AHA/ACC del 2017 (diuretici tiazidici o tiazidici-simili, ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, calcio-antagonisti diidropiridinici o non diidropiridinici). I pazienti dovevano essere stati in osservazione per almeno un anno antecedente alla prima esposizione ai farmaci antipertensivi e avere una diagnosi di ipertensione registrata durante o entro l'anno precedente l'inizio del trattamento.

Sono stati studiati 55 outcome di interesse, sia di efficacia che di sicurezza. I risultati di efficacia sono stati distinti in tre end point primari (infarto miocardico acuto, ricovero per insufficienza cardiaca e ictus, sulla base del loro utilizzo nella revisione sistematica delle linee guida AHA/ACC 2017) e sei end point secondari. Per ogni esito, sono stati esclusi i pazienti con eventi prima dell'inizio della terapia ed è stato definito il tempo a rischio del paziente sia tramite un approccio *on treatment*, che segue i pazienti dal giorno dopo l'inizio del trattamento fino a quando non interrompono per la prima volta la loro scelta terapeutica iniziale o termina la loro registrazione nel database, o un approccio *intention to treat*, che segue i pazienti fino alla fine della loro registrazione. Le esposizioni continue ai farmaci sono state ricostruite dai dati longitudinali disponibili, raggruppando le prescrizioni sequenziali che avevano un gap inferiore a 30 giorni tra di loro.

Per tener conto del potenziale confondimento misurato e bilanciare le coorti di classi di farmaci, sono stati creati modelli di *propensity score* per ciascuna coppia di classi e fonte di dati. Tramite modelli a rischi proporzionali di Cox sono stati stimati gli *hazard ratio* (HR) tra trattamento in studio e confronto, per ciascun outcome e in ciascuna fonte di dati. Le stime dalle diverse fonti sono state aggregate tramite metanalisi ad effetti casuali.

Risultati

Il LEGEND-HTN includeva dati longitudinali e record elettronici di dati sanitari di 4.893.591 pazienti, il 48% dei quali era in terapia iniziale con ACE-inibitore, il 17% con diuretico tiazidico o tiazidico-simile, il 16% con calcio-antagonista diidropiridinico, il 15% con bloccante del recettore dell'angiotensina e il 3% con calcio-antagonista non diidropiridinico. Prima della stratificazione per *propensity score*, i nuovi utilizzatori degli ACE-inibitori avevano maggiori probabilità di essere maschi, avere diabete, iperlipidemia, arteriosclerosi o malattie cardiache rispetto ai pazienti che iniziavano un diuretico tiazidico o tiazidico-simile.

Per quanto riguarda le stime comparative dalla metanalisi sugli outcome primari di efficacia, più della metà dei confronti non ha mostrato differenze significative tra classi di farmaci. Tuttavia, i diuretici tiazidici o tiazidici-simili hanno mostrato un rischio significativamente più basso per tutti e tre gli outcome rispetto agli ACE-inibitori (infarto miocardico acuto HR 0,84; IC 95% 0,75-0,95; insufficienza cardiaca HR 0,83; 0,74-0,95; ictus HR 0,83;

0,74-0,95), con un tasso di eventi inferiore approssimativamente del 15%. I diuretici tiazidici o tiazidici-simili hanno mostrato un rischio significativamente più basso di infarto miocardico acuto, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e ictus anche rispetto ai calcio-antagonisti non diidropiridinici.

Le stime per i 46 outcome di sicurezza hanno mostrato che, rispetto ad altre classi di farmaci, i diuretici tiazidici o tiazidici-simili avevano un rischio significativamente più alto di ipopotassiemia (HR 2,8; 2,2-3,6 rispetto agli ACE-inibitori; HR 2,9; 2,2-4,3 rispetto ai bloccanti del recettore dell'angiotensina; HR 1,9; 1,6-2,4 rispetto ai calcio-antagonisti diidropiridinici; HR 1,8; 1,5-2,1 rispetto ai calcio-antagonisti non diidropiridinici), e un rischio significativamente più basso di iperpotassiemia. I diuretici tiazidici o tiazidici-simili hanno mostrato anche un rischio significativamente più elevato di iponatremia rispetto alle altre classi di farmaci. Come previsto, il rischio di angioedema e tosse era significativamente maggiore nei nuovi utilizzatori di ACE-inibitori. L'HR per angioedema aggiustato per *propensity score* per i nuovi utilizzatori di diuretici tiazidici o tiazidici-simili rispetto agli utilizzatori di ACE-inibitori era 0,44 (0,35-0,57).

Conclusioni

Questa ampia valutazione introduce un nuovo metodo per generare evidenze di salute a carattere osservazionale su larga scala. L'approccio supporta l'equivalenza tra classi di farmaci in termini di monoterapia antipertensiva iniziale, in linea con le attuali linee guida, con l'eccezione della superiorità dei diuretici tiazidici o tiazidici-simili rispetto agli ACE-inibitori e dell'inferiorità dei calcio-antagonisti non diidropiridinici.