



Aderenza alla terapia: la via dopo l'appropriatezza

2
Farmaco e adesione terapeutica, termini di un contratto per la salute sostenibile

5
Migliore aderenza terapeutica con il supporto del farmacista

7
Aderenza alle terapie mediche: la soluzione è multidisciplinare

19
Gli aspetti economici dell'equivalenza terapeutica

22
Come cambia il *patient journey*: impatto sull'aderenza

Società Italiana di Farmacologia

Riconosciuta con D.M. del MURST del
02/01/1996 Iscritta nel registro delle Persone
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 467
pag. 722 vol. 2°

SEDE LEGALE

Viale Abruzzi 32, 20131 Milano

SEDE OPERATIVA

Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano

sif.informazione@sigr.it

www.sifweb.org

Consiglio Direttivo

PRESIDENTE

Giorgio Cantelli Forti

PRESIDENTE ELETTO

Alessandro Mugelli

PAST PRESIDENT

Francesco Rossi

SEGRETARIO

Giuseppe Cirino

CONSIGLIERI

Monica Di Luca, Gianni Sava, Marco Scatigna,
Maria Angela Sortino, Luca Steardo, Luigia
Trabace

Quaderni della SIF

DIRETTORE RESPONSABILE

Francesco Scaglione

COMITATO DI REDAZIONE

Andrea Ballerini

Milo Gatti

Davide Grisafi

Pietro Nunnari

Arianna Pani

Maria Elena Scamoni (Segreteria)

COORDINAMENTO EDITORIALE

EDRA S.p.a.

Ludovico Baldessin



Pubblicazione iscritta nel Registro della
Stampa, Tribunale di Milano in data 20
settembre 1997, n. 528

STAMPA

Prontostampa S.r.l.

DESIGN

pupilla grafik

SOMMARIO

Editoriale	1
Farmaco e adesione terapeutica, termini di un contratto per la salute sostenibile <i>L. Pani</i>	2
Migliore aderenza terapeutica con il supporto del farmacista <i>A. Mandelli</i>	5
Aderenza alle terapie mediche: la soluzione è multidisciplinare <i>F. Scaglione, M. Cambielli, A. P. D'Ingianna, L. Degli Esposti, A. Giacomelli, G. Muttillo, G. Nicolosi, S. Taddei, G. Pozzi, R. Torta</i>	7
Gli aspetti economici dell'equivalenza terapeutica <i>B. Polistena, F. Spandonaro</i>	19
Come cambia il <i>patient journey</i>: impatto sull'aderenza <i>E. Mallarini</i>	22

GLI ASPETTI ECONOMICI DELL'EQUIVALENZA TERAPEUTICA

Barbara Polistena, Federico Spandonaro
C.R.E.A. Sanità Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

La recente Determina n. 458/2016 dell'AIFA, per quanto poi sospesa, ha posto in evidenza alcuni aspetti del concetto di equivalenza terapeutica che hanno un evidente risvolto economico, e che ci proponiamo di analizzare sinteticamente nel seguito.

La Determina nasce con il dichiarato intento di fare un passo avanti nell'applicazione concreta dell'ipotesi di equivalenza terapeutica tra farmaci, delimitandone i contenuti e chiarendo i termini essenziali del problema.

Rileva immediatamente che, come esplicita la Determina, "la valutazione dell'equivalenza terapeutica è un

metodo attraverso cui è possibile confrontare principi attivi diversi", chiarisce altresì che l'obiettivo principale del confronto è poi il perseguimento di finalità economiche.

La Determina avrebbe, quindi, definito i criteri da utilizzare ai fini dell'identificazione dei farmaci valutabili secondo il metodo dell'equivalenza terapeutica, chiarendo che possono essere ammessi alla valutazione:

- principi attivi per i quali vi sia esperienza d'uso, intesa come periodo di rimborsabilità a carico del SSN, di almeno 12 mesi;
- presenza di prove di efficacia che

derivano da studi che non consentono la dimostrazione di superiorità di un farmaco rispetto all'altro;

- oppure che derivano da studi testa a testa che non prevedono un'ipotesi di superiorità;
- principi attivi che appartengano alla stessa classificazione ATC di 4° livello;
- principi attivi che posseggano indicazioni terapeutiche principali sovrapponibili (anche per quanto riguarda le sottopopolazioni target);
- principi attivi che utilizzino la medesima via di somministrazione;
- principi attivi che prevedano uno schema posologico che consenta di



effettuare un intervento terapeutico di intensità e durata sostanzialmente sovrapponibile.

Due ulteriori elementi significativi richiamati nella Determina sono:

- l'esistenza di studi di superiorità è fattore escludente ma "purché la superiorità possa essere ritenuta clinicamente rilevante" (non essendo quest'ultimo criterio chiaramente definito);
- i criteri di cui sopra non sono "rigidi" in quanto situazioni che ne derogano potranno essere comunque valutate "caso per caso" dalla Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA.

La finalità economica della Determina, o, meglio, della delimitazione del perimetro dell'equivalenza terapeutica, è legata alla possibilità di mettere in gara fra loro i farmaci che ricadano nel concetto di equivalenza, indipendentemente dalla loro protezione brevettuale.

In altri termini, alla base c'è l'ipotesi che il decentramento delle procedure di acquisto possa effettivamente determinare una tendenza alla diminuzione del prezzo, rispetto a quello ufficiale negoziato da AIFA; evidentemente, affinché questo avvenga è, però, necessario che si inneschi una competizione fra i prodotti.

Prescindendo dalle altre funzioni tassonomiche che possono essere attribuite al concetto di equivalenza, dal punto di vista economico diventa quindi rilevante valutare l'effetto dell'eventuale applicazione della Determina sui prezzi di acquisto dei farmaci.

A tal fine, iniziamo con il distinguere due fattispecie, ovvero "macro" categorie di farmaci: quella dei farmaci a brevetto scaduto, e dei relativi equivalenti/biosimilari, e quella dei farmaci *patented*.

Sulla prima categoria sembra ragionevole trovare un'ampia convergenza sull'idea che sussista una sostanziale sostituibilità: l'esercizio della bioequivalenza e a maggior ragione il *comparability*

exercise per i biotecnologici, il quale prevede studi di fase III, si basano proprio sulla ragionevole attesa di una sovrapponibilità terapeutica dei prodotti. A fronte di una sostanziale sostituibilità appare quindi lecito attendersi che le procedure di gara possano effettivamente produrre risultati efficienti, nel senso di una riduzione dei prezzi.

Le problematiche maggiori riguardano, evidentemente, il segmento dei farmaci coperti da protezione brevettuale che, pur ormai numericamente inferiori, rappresentano però la parte predominante del costo sostenuto dal sistema.

Per questi prodotti, malgrado il riconoscimento di una protezione brevettuale che, ricordiamo, è tesa in primo luogo a permettere il ritorno dell'investimento in ricerca sostenuto, sembra manifestarsi all'interno del sistema sanitario italiano una crescente propensione a metterli comunque in concorrenza fra loro.

La partita, da un punto di vista economico, è rilevante: sebbene i concetti di "equivalenza" e "assimilabilità" non sembrano voler essere categorie pienamente sovrapponibili, registriamo che secondo AIFA sono 13 le aree di "assimilabilità", con un valore dei farmaci contenuti in tali ATC di circa € 3 miliardi.

Possiamo assumere che si avrà (perfetta) sostituibilità se l'aggiudicazione della fornitura a un prodotto o a un altro non genererà (ex post) modifiche dell'esito clinico-assistenziale: ma su questo le posizioni possono essere tendenzialmente diverse.

A un estremo troviamo quella per cui due molecole con indicazioni uguali, che abbiano dimostrato efficacia non statisticamente diversa (assenza di prove di superiorità), "per definizione" devono produrre lo stesso esito, essendo quindi di fatto sostituibili. Contro questa tesi si può, però, addurre che gli studi clinici non sono mai condotti sulle popolazioni che

vengono poi realmente trattate nella pratica clinica corrente; e inoltre che l'equivalenza è dimostrata solo su alcuni *endpoint* e per di più solo in media: e quindi, anche se le diversità si compensassero perfettamente nella valutazione complessiva, giustificando così la negoziazione di prezzi uguali, non ci sarebbe di fatto perfetta sostituibilità in relazione al singolo paziente. È anche da considerarsi che lo sviluppo di molecole sempre più complesse sta determinando con sempre maggiore frequenza l'arrivo quasi contemporaneo sul mercato di farmaci con la stessa indicazione, per i quali è pragmaticamente difficile pensare di perseguire la dimostrazione mediante RCT di una superiorità mediante confronti diretti.

La questione è evidentemente complessa e "sottile", rischiando di divenire ideologica: in sostanza, se prevale la convinzione che sia efficiente lasciare al medico la scelta ultima della molecola, ovviamente fra quelle appropriatamente utilizzabili in un certo quadro clinico, allora le quantità dei farmaci da acquistare sono condizionate da aspetti epidemiologici e dall'esperienza del medico, presumibilmente non replicabili con una procedura di gara; qualora, invece, si ritenga che l'uso di farmaci definiti terapeuticamente equivalenti non produca esiti differenti, diventa invero efficiente metterli a gara, scontando così un prezzo presumibilmente minore. La posizione pragmaticamente assunta da AIFA nella citata Determina sembra in verità configurare la convinzione di fronteggiare una non sostituibilità ma non perfetta, o meglio, una "perfetta sostituibilità con eccezione di qualche sotto popolazione".

In questo senso va l'indicazione di prevedere in gara una quota minima di riserva del 20%, atta a garantire la possibilità ai clinici di ottenere uno specifico principio attivo che ritengono sia necessario per uno specifico paziente. Ovviamente è da verificare, di volta in volta, se la quota "riservata" sia

effettivamente sufficiente a garantire la salvaguardia del principio per cui la condizione è posta.

In via di principio, poi, va anche aggiunto che si palesa una evidente contraddizione ove si verifichi che due molecole vengano dichiarate “terapeuticamente equivalenti”, avendone però precedentemente negoziato prezzi diversi: in tal caso si dovrebbe, infatti, supporre che il diverso prezzo di rimborso implichi una diversa valutazione da parte dell’Agenzia del rispettivo “valore”, il che ne sancirebbe la non perfetta sostituibilità: non si vede quale altra valutazione, se non l’efficacia terapeutica e la sicurezza, possa infatti giustificare un diverso *pricing*, a parità di indicazione, forma di somministrazione ecc.

A parte quanto sin qui evidenziato, e pur rimanendo sempre all’interno di una logica strettamente economica, appare utile sottolineare anche altri potenziali elementi di criticità.

Il primo elemento da considerare è che, se è evidente l’attuale rincorsa alla crescita dei prezzi dei farmaci, non altrettanto acquisita è la ragione per cui questo avviene.

Non potendo approfondire adeguatamente il tema in questa sede, ci limitiamo a osservare che le aziende sono guidate nelle loro proposte commerciali tanto dalla ricerca della massimizzazione del profitto, quanto dalla massimizzazione del valore dell’impresa stessa.

Pensare che il primo punto si esaurisca nella proposizione di prezzi “quanto più possibile alti” è incoerente tanto con la teoria economica quanto con l’osservazione pragmatica che vede il fenomeno essere relativamente recente; ovviamente appare, altresì, ingenuo liquidare la questione con il semplice e unico incremento dei costi di ricerca e sviluppo.

Quello che è di recente aumentato enormemente è, piuttosto, il rischio di impresa: inteso come rischio di non rientrare dall’investimento per effetto

di mercati sempre più frammentati e quindi piccoli, e tempi di protezione dei prodotti sempre più brevi.

A giustificazione di questa affermazione osserviamo in particolare:

- la crescente targettizzazione delle terapie, che sconta *place in therapy* sempre più specifici, e quindi numeri di pazienti eleggibili sempre più piccoli;
- la crescente complessità delle molecole che rende sempre più frequente l’arrivo quasi contemporaneo di più molecole diverse ma con effetti simili, che suddividono ulteriormente il mercato.

In altri termini, per minimizzare il rischio nel mercato farmaceutico odierno le aziende hanno l’esigenza di rientrare dall’investimento in tempi rapidissimi e quindi su numeri limitati di pazienti, spingendo così verso l’alto i prezzi richiesti.

A questo si aggiunge poi che l’andamento dei titoli delle aziende, in un mercato sempre più finanziarizzato, è strettamente legato ai giudizi (di non sempre facile decodifica) degli analisti di mercato, che vedono nel riconoscimento di prezzi alti un riscontro del valore dei prodotti e quindi dell’azienda.

Adottando questa chiave di lettura del fenomeno “incremento prezzi”, emerge allora chiaramente il rischio insito nella Determina in oggetto, nel momento in cui innesca un potenziale conflitto fra gli obiettivi di risparmio e quelli di protezione dei diritti di sfruttamento economico dell’innovazione (brevetto). Esemplicando, la questione è relativa all’implicita perdita di valore che si genera con una normativa che riduce ancora il tempo di concreta protezione brevettuale: e quindi, plausibilmente, genera un incremento ulteriore del rischio e una conseguente perdita di “valore” dei brevetti.

In definitiva, si paventa che l’aumento del rischio di mercato induca le aziende a scontare a priori “la perdita”, aumentando nel futuro corrispondentemente le richieste iniziali, al fine di sfruttare i limitati periodi di “effettivo” monopolio. Concludendo, il rischio è che i risparmi

a breve termine potenzialmente generati dal mettere in “maggiore” concorrenza i farmaci *patented* siano poi vanificati nel medio periodo da un inasprimento ulteriore dei prezzi negoziati per l’inserimento nei prontuari.

E allora, è difficile esimersi da una considerazione pragmatica: essendo il prezzo dei farmaci in Italia già significativamente minore di quello medio europeo, ed essendo noto che esiste un prezzo di riserva da parte delle aziende produttrici (fatti che congiuntamente implicano che le aspettative di ulteriori riduzioni sono limitate...), è davvero strategico per le politiche sanitarie voler introdurre “nuove tassonomie” con la finalità di potenziare il *procurement* nel settore farmaceutico? ■