

CERM

competitività regole mercati

Chiara Bonassi
Laura Magazzini
Fabio Pammolli
Massimo Riccaboni
Nicola C. Salerno

WP CERM 04-2007

IL PREZZO DI RIFERIMENTO NEL QUADRO REGOLATORIO DEL MERCATO FARMACEUTICO



edizioni fondazione cerm

Published by **Fondazione Cerm**

www.cermlab.it

ISBN 978-88-3289-024-2

Gli Autori ringraziano l'Agenzia Italiana del Farmaco per aver reso disponibili le versioni elettroniche del Prontuario Farmaceutico Nazionale, necessarie alle computazioni contenute nel Quaderno (Parte III – Il reference pricing nel contesto italiano).

SOMMARIO

La letteratura teorica ed empirica suggerisce che l'applicazione del *reference pricing* avvenga solo sugli *off-patent*, sulla base di *cluster* chimico-terapeutico-biologici (copie perfette di *originator* a brevetto scaduto), con prezzo di rimborso allineato a quello del prodotto più economico.

Non mancano, tuttavia, segnalazioni di criticità, riconducibili alle caratteristiche del contesto istituzionale e regolatorio: potere di mercato della distribuzione che distorce l'offerta; insufficiente sensibilizzazione dei prescrittori al *cost containment*; insufficiente informazione sull'uso dei farmaci e sulla pari efficacia degli equivalenti; *brand fidelity/proliferation*.

Tra le criticità, anche l'assenza di *copayment* percentuale sugli *in-patent* e sugli *off-patent* con prezzo allineato a quello di rimborso, nonché l'assenza di regole di *pricing* (in ammissione in fascia "A") e di *governance* annuale della spesa coerenti con la tipologia (innovazione significativa/incrementale, copia) e il "ciclo di vita" dei farmaci.

Nel primo caso, le proprietà di razionalizzazione della spesa del *reference pricing* possono essere vanificate da dinamiche fuori misura delle quantità, o da scelte di innovazione marginale miranti a sfuggire ai *cluster* per ottenere il pieno rimborso con minore esposizione a concorrenza. Nel secondo caso, anche un *reference pricing* nel suo schema ottimale può non essere immune da controeffetti sull'*R&D*, nella forma di distorsioni verso i miglioramenti marginali e di riduzione delle risorse complessivamente dedicate all'attività.

Per quanto riguarda l'Italia, i dati sulle dinamiche di prezzo e sugli ingressi di nuovi produttori/prodotti sul mercato, nonché le recenti scoordinate sovrapposizioni Stato-Regioni nella gestione dello strumento, offrono una visione "luci ed ombre" dell'applicazione del *reference pricing*: da un lato, esso è formalmente applicato nella modalità ottimale dalla normativa nazionale e continua, a distanza di oltre sei anni dalla sua introduzione, a produrre anno per anno effetti discretamente positivi; dall'altro, si deve riflettere sulle maggiori potenzialità che potrebbero dispiegarsi se esso fosse inserito in un migliore quadro istituzionale-regolatorio, e sull'urgenza di fare chiarezza nei rapporti tra Stato e Regioni affinché la funzione regolatoria non ne subisca detrimento.

L'attenzione va quegli snodi critici che più volte sono stati segnalati nel corso dei lavori del CERM:

- applicazione del *reference pricing* senza inopportune interferenze dei Legislatori regionali;
- applicazione di uno schema di *copayment* percentuale, bilanciato con esenzioni/abbattimenti;
- sensibilizzazione al *cost-containment* dei medici prescrittori;
- apertura alla concorrenza della distribuzione al dettaglio;
- diffusione di informazione di massa per i consumatori
- rinnovamento di *pricing* al lancio e *governance* annuale in coerenza con tipologia e "ciclo di vita" dei farmaci.

All'interno di programma di riforme come quello appena descritto, il *reference pricing* può divenire strumento di grande efficacia nel coordinare gli obiettivi del controllo della spesa e dell'innovatività/adequatezza dell'offerta.

20 Novembre 2007

INDICE

Introduzione	5
Definizioni e obiettivi del prezzo di riferimento	7
Le applicazioni a livello internazionale	11
Gli effetti del prezzo di riferimento	17
<i>La letteratura teorica</i>	17
<i>L'evidenza empirica: gli effetti sulla spesa ...</i>	22
... <i>sull'innovazione</i>	31
... <i>sullo stato di salute</i>	34
Il reference pricing nel contesto italiano	38
<i>La regolamentazione</i>	38
<i>Un'analisi delle dinamiche di prezzo</i>	40
<i>Le caratteristiche dei new enter sul mercato italiano</i>	46
<i>Un'analisi econometrica del caso italiano</i>	48
Conclusioni e indicazioni di policy	54

1. Introduzione

Il Quaderno è organizzato in quattro parti.

La prima e la seconda presentano una rivisitazione della più recente letteratura teorica ed empirica riguardante il *reference pricing* e delle sue applicazioni internazionali, con particolare riferimento agli effetti in termini di razionalizzazione/controllo della spesa, alle connessioni con l'attività di R&S e alle possibili ricadute sullo stato di salute.

La conclusione generale di queste parti può essere riassunta nell'ottimalità dello schema di *reference pricing* applicato solo agli *off-patent*, sulla base di *cluster* chimico-terapeutico-biologici (copie perfette di *originator* a brevetto scaduto), con prezzo di rimborso allineato a quello del prodotto più economico. Emergono, tuttavia, delle criticità, nei contesti in cui l'afflusso delle copie economiche è osteggiato o rallentato dalla diffidenza dei prescrittori, dal "filtro" della distribuzione al dettaglio, dalla mancanza di una sufficiente informazione sul corretto uso dei farmaci e sulla piena efficacia degli equivalenti, da una domanda poco reattiva ai differenziali di prezzo e legata al *brand* (con *brand fidelity/proliferation*). Inoltre, laddove i criteri di *pricing* al lancio e di *governance* annuale della spesa non sono all'altezza di una adeguata distinzione tra tipologie di prodotti (per grado di innovatività, per fase nel "ciclo di vita"), anche il *reference pricing* ottimale non può essere ritenuto totalmente immune da controeffetti sull'R&S, nella forma di distorsioni verso i miglioramenti marginali e di riduzione delle risorse complessivamente dedicate all'attività. Al contrario, quando inserito in un contesto in cui *pricing* e *governance* sono coerenti con tipologia e "ciclo di vita" dei farmaci, il *reference pricing* concorre direttamente alla promozione dell'R&D. Infine, senza uno schema di *copayment* percentuale applicato agli *in-patent* e agli *off-patent* con prezzo allineato a quello di rimborso, gli effetti di razionalizzazione della spesa possono essere annullati da dinamiche fuori misura delle quantità, oppure far risultare convenienti scelte di innovazione marginale dei prodotti (ricombinazioni di principi già esistenti, revisione dei dosaggi, modifiche di solo *packaging*), miranti a sfuggire ai *cluster* per ottenere il pieno rimborso con minore esposizione a concorrenza.

Nella terza parte, l'analisi si concentra sull'Italia. I dati sulle dinamiche di prezzo e gli ingressi sul mercato, nonché i risultati di un esercizio econometrico che collega le dinamiche di prezzo ad alcune variabili rilevanti di struttura di settore/mercato, permettono di affermare che, dopo aver adottato lo schema di *reference pricing* ideale sul piano formale, per far ben funzionare questo strumento è necessario compiere avanzamenti nelle riforme del quadro istituzionale e regolatorio complessivo che presiede alla filiera del farmaco. Questa conclusione appare perfettamente coerente con le indicazioni della letteratura teorica ed empirica esaminate in precedenza.

Dall'analisi scaturiscono non solo gli effetti discretamente positivi che il *reference pricing* continua annualmente a produrre a oltre sei anni dalla sua implementazione (2001), ma soprattutto i maggiori potenziali effetti che esso potrebbe generare se fosse coadiuvato da un rinnovamento che abbracciasse tutti gli operatori attivi lungo la filiera del farmaco.

Dati ed evidenza empirica portano l'attenzione su quegli snodi critici che più volte sono stati segnalati nel corso dei lavori del CERM:

- applicazione del *reference pricing* chimico-terapeutico-biologico sugli *off-patent* sulla base di liste di trasparenza nazionali, senza inopportune interferenze dei Legislatori regionali;

- applicazione di uno schema di *copayment* percentuale, bilanciato con esenzioni/abbattimenti per tener conto delle condizioni economiche e sanitarie del singolo e della famiglia, in coordinamento tra Stato e Regioni;
- sensibilizzazione al *cost-containment* dei medici prescrittori;
- apertura alla concorrenza della distribuzione, in particolare rimuovendo la pianta organica delle farmacie e separando il diritto di accesso alla loro proprietà dal diritto di esercizio/gestione;
- diffusione di informazione di massa sulla pari efficacia delle copie e sul corretto utilizzo dei farmaci;
- rinnovamento del *pricing* al lancio (in ammissione in fascia "A") e della *governance* anno per anno della spesa in coerenza con la tipologia e il "ciclo di vita" dei farmaci.

Inserito in un programma di riforme come quello appena descritto, il *reference pricing* può divenire strumento di grande efficacia nel coordinare gli obiettivi del controllo della spesa e dell'innovatività/adequatezza dell'offerta.

La quarta parte del Quaderno, infine, ricapitola i principali elementi di discussione e sintetizza i punti per un'*agenda* di *policy*.

PARTE I

**DEFINIZIONE,
OBIETTIVI,
APPLICAZIONI**

2. Definizioni e obiettivi del prezzo di riferimento

Il prezzo di riferimento (o *reference pricing*) è uno strumento con cui l'ente finanziatore (generalmente il Servizio Sanitario Pubblico¹) stabilisce il prezzo massimo di rimborso dei farmaci inseriti in gruppi di equivalenza (o *cluster*): qualora il prezzo del prodotto prescelto sia superiore a quello di riferimento, la differenza rimane a carico del paziente consumatore. In altri termini, il prezzo di riferimento introduce una particolare compartecipazione alla spesa che si può minimizzare e anche evitare del tutto nella misura in cui il paziente consumatore si orienti verso i prodotti più economici all'interno di ciascun *cluster*².

Il prezzo di riferimento interviene su aspetti chiave del mercato dei farmaci rimborsati:

- rende la domanda sensibile al prezzo, incentivando la scelta del prodotto più economico equivalente;
- per questa via, concorre (assieme ad altri fattori come la responsabilizzazione dei medici prescrittori alla *cost-effectiveness*, le campagne informative il *copay* percentuale) alla diffusione delle copie economiche (*branded* o *unbranded* che siano) di prodotti a brevetto scaduto;
- sostiene la concorrenza di prezzo (à la *Bertrand*) tra produttori;
- concorre, senza con ciò limitare le possibilità di scelta del singolo paziente consumatore, a limitare gli effetti di *brand loyalty* e *brand proliferation*.

Gli effetti che il prezzo di riferimento genera sia sul lato della domanda che dell'offerta dipendono intrinsecamente dalle scelte riguardanti due suoi aspetti salienti:

- il perimetro del *cluster*
- e il livello di prezzo adottato come riferimento.

2.1 I gruppi di equivalenza


Scegliendo un determinato *cluster* il Regolatore assume che i prodotti che vi sono inclusi siano, ai fini del rimborso, equivalenti; così facendo, identifica un mercato rilevante, perché sollecita l'intercambiabilità di quei prodotti e la concorrenza tra i loro produttori. Il compito del Regolatore è complesso: se da un lato l'interazione concorrenziale tra prodotti/produttori può presentarsi anche indipendentemente dall'appartenenza a questo o quel *cluster*, la formalizzazione di gruppi di prodotti, ritenuti dalla normativa di settore sostituibili, tende a modificare le scelte di consumo e con loro la dinamica competitiva lato offerta. Per esemplificare, un conto è che due prodotti siano liberamente valutati sostituibili nel singolo caso sanitario soggettivo, altro che la loro sostituibilità sia affermata a livello normativo e la loro sostituzione incentivata.

A livello internazionale, la definizione dei *cluster* risponde a criteri diversi, i principali dei quali sono riepilogati alla *Tabella 1*.

¹ Lo strumento trova applicazione anche nei contratti di assicurazione privata.

² Per una descrizione dettagliata sulle proprietà del *reference pricing*, cfr. Pammolli-Ogialoro-Salerno (2004), "Strumenti di regolazione del mercato farmaceutico: un'analisi ragionata".

Tabella 1 – Le definizioni di *cluster*

<p>I livello identici: principi attivo (molecola o combinazione di molecole), indicazione terapeutica, effetti biologici sui singoli casi sanitari => piena equivalenza farmacologica o chimico-terapeutico-biologica (copie)</p> <hr/> <p>II livello identico principio attivo (molecola o combinazione di molecole) => equivalenza chimica</p> <hr/> <p>III livello medesima funzione terapeutica³ con ricorso a principi attivi sufficientemente comparabili sul piano farmacologico => equivalenza terapeutica - 1</p> <hr/> <p>IV livello medesima funzione terapeutica³ con ricorso a principi attivi diversi => equivalenza terapeutica - 2</p>	<p><i>definizione stringente</i></p>  <p><i>definizione ampia</i></p>
--	--

Il primo criterio di raggruppamento, quello più restrittivo, inserisce nello stesso *cluster* solo prodotti identici sotto ogni profilo farmacologicamente rilevante. È quello adottato in Italia, dove i *cluster* comprendono i prodotti “*aventi uguale composizione in principi attivi, via di somministrazione, forma farmaceutica, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie*” (Legge n. 178/2002). Il secondo criterio raggruppa tutti i prodotti a base dello stesso principio attivo (molecola o combinazione di molecole); il terzo tutti i prodotti che assolvono alla medesima funzione terapeutica tramite molecole sufficientemente comparabili sul piano farmacologico; il quarto, infine, tutti i prodotti indicati per una medesima terapia, indipendentemente dalle altre caratteristiche.

L'adozione dell'uno o dell'altro dei criteri comporta delle conseguenze di cui è necessario essere consapevoli:

- La definizione stringente (I livello) assicura che nel *cluster* siano presenti unicamente copie a sostituibilità perfetta come possono essere solo l'*originator* a brevetto scaduto e le sue versioni generiche *branded* o generiche pure. Si ha, così, la certezza che la sostituzione indotta non solo non potrà avere ripercussione alcuna nel trattamento del singolo caso sanitario soggettivo, ma non danneggerà il circuito dell'innovazione alla base dei prodotti *in-patent*, per definizione senza sostituti perfetti.
- Nel passaggio al secondo, terzo, quarto criterio, l'ampliamento del perimetro del *cluster* può permettere maggiori risparmi all'ente finanziatore, ma a scapito di alcuni controeffetti di natura sanitaria, industriale e finanziaria. In primo luogo, si sollecita la sostituzione di prodotti non perfettamente equivalenti, con possibili

³ Ovvero stessa capacità curativa sul paziente medio.

ricadute negative sulla correttezza dei trattamenti in cui è presumibile incorrano soprattutto le fasce più deboli della popolazione, quelle con minori possibilità di pagare la compartecipazione. In secondo luogo, se nel *cluster* coesistono *in-patent* ed *off-patent*, la normativa tende a porre sullo stesso piano prodotti nuovi e tradizionali, interferendo con le dinamiche industriali di innovazione-imitazione. E anche nel caso in cui gli *in-patent* non vengano considerati nel *cluster*, l'equiparazione, ai fini del rimborso, di prodotti con caratteristiche diverse può risultare in un impoverimento dell'offerta verso i farmaci con costi di produzione più bassi. Da ultimo, la sostituzione indotta verso farmaci non perfettamente equivalenti può avere anche effetti finanziari negativi sullo stesso ente finanziatore: nel medio-lungo periodo una terapia non adeguata può rendere necessarie cure complementari o aggiuntive (cfr. Lopez-Casasnovas *et al.*, 2000).

2.2 Il prezzo di rimborso

Alla criticità della scelta del *cluster* si aggiunge quella del prezzo da adottare come riferimento. Anche a questo riguardo, le scelte si sono diversificate a livello internazionale; tra le più ricorrenti:

- il prezzo minimo tra i farmaci appartenenti allo stesso *cluster* (è il caso dell'Italia, dell'Australia, della provincia canadese del British Columbia, della Nuova Zelanda, della Danimarca);
- una media dei prezzi all'interno del *cluster* (la Francia, la Spagna sia pure con alcune eccezioni);
- il valore mediano dei prezzi all'interno del *cluster* (Germania e Paesi Bassi).

Lo prima scelta è quella che stimola l'interazione concorrenziale più intensa, perché per ottenere il pieno rimborso i prodotti devono almeno allineare il loro prezzo a quello del più economico nel *cluster*. Proprio per questo motivo, questa scelta appare consigliabile soltanto in combinazione con una definizione stringente di *cluster*, per evitare di forzare l'interazione concorrenziale tra prodotti non perfettamente sostituibili.

Le altre due scelte - livello medio e mediano - sono meno pressanti sul piano dell'interazione concorrenziale e, anzi, in alcuni casi possono persino indurre i prodotti con prezzi inferiori a quello di riferimento ad allinearsi al rialzo. Per queste ragioni, logica vorrebbe fossero abbinata a definizioni ampie di *cluster* (es.: riferimento al prezzo medio/mediano dei prodotti con la medesima indicazione terapeutica), come salvaguardia dagli effetti negativi, in termini di varietà dell'offerta, che potrebbero sopraggiungere se il rimborso fosse garantito soltanto al più economico tra prodotti che però non sono perfettamente equivalenti. E una salvaguardia ancora maggiore dovrebbe essere ricercata nel caso di inclusione nel *reference pricing* dei prodotti *in-patent*.

Come si può intuire, la scelta del *cluster* e quella del livello di riferimento sono interdipendenti: da un lato, il raggruppamento di farmaci ad elevata/elevatissima sostituibilità permette di fissare il rimborso al livello del più economico, senza timore di indurre concorrenza artificiosa e di sollecitare cambiamenti non idonei nei consumi; dall'altro, l'utilizzo del *reference pricing* come strumento per ottimizzare i consumi dipende anche dagli obiettivi in termini di spesa, dalla possibilità di costruire *cluster* di soli farmaci copia che nell'immediato possano non risultare scarsamente popolati, dalla distribuzione del mercato tra *in-patent* ed *off-patent*, etc..

3. Le applicazioni a livello internazionale

Il primo schema di prezzo di riferimento fu introdotto dalla Germania nel 1989. Inizialmente prevedeva il raggruppamento dei farmaci sulla base dell'equivalenza chimica (II livello). Successivamente, la normativa è stata oggetto di alcune revisioni che si sono tradotte nel 1992 nell'applicazione, per alcuni farmaci, di uno schema di *reference pricing* basato sull'equivalenza terapeutica di molecole farmacologicamente comparabili (III livello). Nel 1993, se ne è aggiunto un altro, raggruppante altri prodotti in base alla equivalenza terapeutica (IV livello).

L'evoluzione della normativa ha determinato, nel corso del tempo, una "coesistenza" di diversi schemi di prezzo di riferimento, che si sono di volta in volta aggiunti con l'obiettivo di favorire il controllo della spesa pubblica. Il primo schema di prezzo di riferimento aveva prodotto risparmi che poi erano andati riducendosi nel tempo, spingendo il Regolatore ad introdurre gli altri due schemi raggruppanti i prodotti sulla base di criteri di equivalenza via via meno stringenti. E, in effetti, negli anni successivi all'introduzione degli schemi si è assistito a riduzioni del tasso di crescita della spesa, soprattutto dopo il 1989 e il 1993 (cfr. Ioannides *et al.*, 2002). All'adozione di *cluster* crescenti in ampiezza si è accompagnata la scelta di fissare il livello di rimborso al valore mediano dei prezzi.

L'esperienza tedesca ha avviato la diffusione di schemi di prezzo di riferimento in Europa e anche oltre i confini europei. Come si è già detto, le esperienze internazionali sono molto eterogenee tra loro, per quanto riguarda sia la scelta dei *cluster* sia il livello di riferimento.

In Europa, solamente l'Olanda e, dal 1° Gennaio 2004, la Germania hanno optato per l'inserimento nei *cluster* dei farmaci *in-patent*.

In Olanda, l'inclusione avviene se i prodotti coperti da brevetto non presentano una chiara superiorità terapeutica rispetto agli altri a brevetto scaduto. I farmaci *in-patent* che apportano una innovazione terapeutica significativa (ampliano le possibilità di cura), o che, a parità di effetto terapeutico, migliorano la casistica di compatibilità biologica, non sono assoggettati a *reference pricing* (cfr. *infra* Tabela 2).

Anche in Germania i prodotti *in-patent* che introducono innovazioni terapeutiche significative non sono assoggettati a *reference pricing* (Petkantchin, 2006). Il diverso trattamento degli *in-patent*, a seconda del loro grado di innovatività, non risolve definitivamente il rapporto tra il *reference pricing* e gli incentivi alla R&S; come si descriverà più in dettaglio nel seguito, una parte della letteratura porta evidenza di possibili effetti disincentivanti riconducibili alla non completa esclusione degli *in-patent* dall'applicazione del *reference pricing* (cfr.: Danzon *et al.*, 2004; Lopez-Casasnovas, 2000).

Se si concentra l'analisi sui Paesi europei, si individuano alcune caratteristiche ricorrenti nell'applicazione del *reference pricing*:

- l'esclusione degli *in-patent* (ad eccezione, come si è visto, di Germania e Olanda);
- la definizione stringente dei *cluster*, sulla base dell'equivalenza chimica (Belgio, Danimarca, Francia, Portogallo, Spagna, Svezia) o addirittura chimico- terapeutico-biologica (Italia);
- nei casi di definizione ampia dei *cluster*, il suo bilanciamento con la scelta di prezzi di riferimento più elevati (livello medio/mediano) rispetto a quello del prodotto più economico (Germania, Olanda);
- nei casi di definizione stringente, la scelta di prezzi allineati / il più possibile allineati a quello del più economico equivalente (Italia, Danimarca, Svezia, Ungheria).

Al di fuori dell'Europa, Australia, British Columbia e Nuova Zelanda hanno scelto definizioni ampie dei *cluster* (equivalenza terapeutica). A differenza delle pratiche rinvenibili in Europa, però, a queste si trova abbinata la fissazione del rimborso al prezzo del prodotto più economico.

Tabella 2 - Schemi di prezzo di riferimento nei principali Paesi OCSE – applicazione corrente

Paesi	per anni di avvio	ambito di applicazione	livello di prezzo per il rimborso	definizione dei cluster	annotazioni
<i>extra Europa</i>					
Australia	1998 (prima versione nel 1990)	<i>off e in-patent</i>	prezzo più basso nel cluster	equivalenza terapeutica su 4 classi: statine, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, H2-antagonisti (IV livello)	in precedenza erano presenti altre 2 classi terapeutiche: beta-bloccanti e anti-depressivi
British Columbia (Canada)	1995	<i>off e in-patent</i>	prezzo più basso nel cluster	equivalenza terapeutica su 5 classi: nitrati, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, H2-antagonisti, NSAIDs (IV livello)	
Nuova Zelanda	1993	<i>off e in-patent</i>	prezzo più basso nel cluster	equivalenza terapeutica (IV livello)	
<i>Unione Europea</i>					
Germania (1)	1989	<i>off e in-patent</i> sino al 1996 solo <i>off-patent</i> tra il 1996 e 2004 <i>off e in-patent</i> sino al 1996, tranne gli <i>in-patent</i> che introducono innovazione terapeutica significativa	mediana dei prezzi nel cluster	tre schemi compresenti: il primo basato sull'equivalenza chimica (II livello) il secondo (dal 1992) basato sull'equivalenza terapeutica di prodotti farmacologicamente comparabili (III livello) il terzo (dal 1993) basato sull'equivalenza terapeutica (IV livello)	i tre schemi si sono stratificati nel tempo e si applicano a prodotti diversi (alcuni rientrano nel primo, altri nel secondo, altri nel terzo)
Ungheria	1990	<i>off-patent</i>	prezzo più basso nel cluster	equivalenza chimica (II livello)	

Paesi	per anni di avvio	ambito di applicazione	livello di prezzo per il rimborso	definizione dei cluster	annotazioni
<i>Unione Europea</i>					
Paesi Bassi	1991	<i>off e in-patent</i>	mediana dei prezzi nel <i>cluster</i>	equivalenza terapeutica tra prodotti farmacologicamente comparabili (III livello); sono specificati i fattori di comparabilità: modalità di rilascio, via di somministrazione, effetti biologici su pazienti della stessa fascia d'età)	il prezzo è espresso in termini di <i>ddd</i>
Danimarca	1993	<i>off-patent</i>	prima del 2001, valor medio dei prezzi dei due prodotti più economici nel <i>cluster</i> dal 2001, prezzo più basso nel <i>cluster</i>	equivalenza chimica (II livello)	
Svezia	1993	<i>off-patent</i>	prezzo più basso nel <i>cluster</i> , maggiorato del 10%	equivalenza chimica (II livello)	
Polonia (2)	1995	<i>off-patent</i>	prezzo più basso nel <i>cluster</i>	due schemi compresenti: il primo basato sull'equivalenza chimica di prodotti con la stessa forma farmaceutica (una via di mezzo tra II/III livello) il secondo basato sull'equivalenza farmacologica (I livello)	il prezzo è espresso in termini di <i>ddd</i>

Paesi	per anni di avvio	ambito di applicazione	livello di prezzo per il rimborso	definizione dei cluster	annotazioni
<i>Unione Europea</i>					
Spagna	2000	<i>off-patent</i>	media ponderata dei prezzi dei prodotti più economici sino a coprire il 20% mercato riferibile al <i>cluster</i>	equivalenza chimica (II livello)	eccezioni:
					se la differenza tra il prezzo medio ponderato e quello massimo all'interno del <i>cluster</i> non supera il 15%, il prezzo di rimborso è fissato al 90% del prezzo massimo
					se la differenza eccede il 50%, il prezzo di rimborso è fissato al 50% del prezzo massimo
Belgio	2001	<i>off-patent</i>	il 70% del prezzo dell' <i>originator</i>	equivalenza chimica (II livello) per alcuni farmaci si fa riferimento all'equivalenza terapeutica (IV livello)	dal 2002 ad oggi la percentuale è stata ridotta dal 84 al 70% con aggiustamenti successivi
					se il prezzo dell' <i>originator</i> varia, automaticamente varia anche il livello del prezzo di rimborso
Italia	2001	<i>off-patent</i>	prezzo più basso nel <i>cluster</i>	equivalenza farmacologica (I livello)	
Portogallo	2003	<i>off-patent</i>	prezzo più alto del prodotto copia presente sul mercato	equivalenza chimica (II livello)	
Francia	2003	<i>off-patent</i>	media dei prezzi dei prodotti copia presenti sul mercato	equivalenza chimica (II livello)	
		con limitazione ai farmaci per i quali il tasso di con prodotti copia è inferiore al 45%			

Paesi	per anni di avvio	ambito di applicazione	livello di prezzo per il rimborso	definizione dei cluster	annotazioni
<i>Europa extra Unione Europea</i>					
Norvegia (3)	1993-2001	dal 1998 inclusione dei farmaci <i>in-patent</i>	prezzo più basso	equivalenze terapeutica	

Fonti: varie e, in particolare, *Simoens et al. (2006)*, *Graham (2002)*

(1) *cfr. Charles River Associates (2004)*

(2) *cfr. Bodgan (mimeo)*

(3) *cfr. Brekke et al. (2006)*

PARTE II

**GLI EFFETTI DEL
PREZZO DI RIFERIMENTO
IN LETTERATURA**

4. Gli effetti del prezzo di riferimento

Molti dei lavori esistenti in letteratura adottano un approccio di tipo descrittivo, rinunciando ad identificare precisi rapporti di causa-effetto tra il *reference pricing*, le dinamiche di consumo e la struttura di settore/mercato. La ragione di fondo è che il prezzo di riferimento ha un impatto non facilmente distinguibile dagli effetti prodotti dagli altri strumenti di regolazione o dalle altre caratteristiche di contesto. Sono pochi gli studi che tentano un approccio econometrico ricorrendo a variabili di controllo per tener conto delle condizioni di settore/mercato *pre* e *post* l'introduzione del *reference pricing*. Un altro limite rilevabile in letteratura è la scarsità di contributi che analizzano il lungo periodo, l'orizzonte più adatto per osservare alcuni tipi di effetti (es.: le conseguenze in termini di salute) e per isolare i cambiamenti strutturali (cfr. Lopez-Casasnovas *et al.*, 2000).

Nel seguito, si propone una rivisitazione della letteratura esistente sugli effetti del *reference pricing*:

- in primo luogo, quella teorica con particolare riferimento all'interazione concorrenziale tra *incumbent* produttori di *branded* e *new enter* produttori di copie;
- successivamente, gli effetti evidenziati a livello teorico sono confrontati con l'evidenza empirica;
- quindi si approfondiscono i *topic* dell'impatto sull'innovazione,
- e sulle condizioni sanitarie dei pazienti.

4.1 La letteratura teorica

Tutti i principali contributi teorici, sintetizzati nella *Tabella 3*, sono concordi nell'identificare un effetto positivo del *reference pricing* sull'interazione concorrenziale: lo strumento aumenta l'elasticità della domanda (la crea, in caso di prodotti prima tutti a pieno rimborso) e stimola i produttori ad interagire *à la Bertrand*.

Danzon *et al.* (1996) bene illustrano che cosa accade sul mercato dopo l'introduzione del *reference pricing*. La curva di domanda, inizialmente inelastica⁴, assume una configurazione "ad angolo", con una discontinuità in corrispondenza del livello di rimborso: se il prezzo del farmaco è inferiore la domanda è orizzontale (indeterminata) in quanto totalmente insensibile alle variazioni di prezzo; se superiore, la domanda assume la tradizionale configurazione a pendenza negativa. Il cambiamento di pendenza modifica le strategie di prezzo delle imprese che producono beni tra loro perfetti sostituti (o percepiti come perfetti sostituti), per i quali è logico attendersi una tendenza ad allinearsi al livello di rimborso: prezzi superiori estrometterebbero dal mercato, prezzi inferiori non farebbero guadagnare quote di mercato aggiuntive.

La letteratura teorica esplicitamente considera i fattori che possono influenzare/modificare la dinamica appena descritta, e tra questi: la fedeltà alla marca, il comportamento dei medici prescrittori, le caratteristiche specifiche del *reference pricing* adottato (perimetro dei *cluster*, scelta del livello di rimborso) e del contesto regolatorio.

Zweifel *et al.* (1996) dimostrano che la fedeltà alla marca ostacola l'interazione concorrenziale, poiché crea un divario, a favore dei *branded*, tra il differenziale qualitativo percepito e quello effettivamente esistente tra farmaci che potrebbero essere sostituiti l'uno dell'altro. È così

⁴ Si considera il caso in cui non sono in vigore altri strumenti di regolazione, come il *copay* percentuale, in grado di rendere sensibile la domanda al prezzo.

possibile che, nonostante il *reference pricing* tenti di spostare le preferenze dei consumatori sui farmaci più economici all'interno del *cluster*, il risultato sia ridotto o addirittura annullato nella misura in cui prevale tra i pazienti-consumatori l'attaccamento al *brand* e la disponibilità a pagare per ottenerlo. Merino-Castello (2003) arriva anche a dimostrare la possibilità che, nel caso in cui il prezzo del *branded* diminuisca dopo l'introduzione del *reference pricing*, la sua quota di mercato aumenti, come risultato combinato dell'affezione della domanda e del minor prezzo di mercato che richiede una minor compartecipazione del cittadino⁵.

I contributi teorici che tengono conto della figura del prescrittore gli attribuiscono un ruolo fondamentale nel funzionamento del *reference pricing*. Come illustrano Zweifel *et al.* (1996) e Danzon *et al.* (1996), se i medici nutrono diffidenza nei confronti delle copie economiche e non le ritengono della stessa qualità degli *originator*, non riesce ad esplicarsi l'effetto di promozione del consumo efficiente, e il *reference pricing* si trasforma in una compartecipazione non evitabile a carico del cittadino. In una tale situazione, i farmaci di marca con un prezzo superiore a quello di rimborso non hanno alcun incentivo ad allinearsi verso il basso, perché la domanda rimane rigida. In particolare, Zweifel *et al.* (1996) dimostrano che, se prevale la tipologia di medici "avversi" alle copie economiche, la strategia ottimale dei produttori di *branded*, a fronte dell'introduzione del *reference pricing*, è quella di ridurre il prezzo senza però allinearli a quello di riferimento (stessa conclusione di Merino-Castello, *cit.*).

Gli effetti del *reference pricing* dipendono anche dalla scelta del livello di rimborso che, come si è detto, è collegata alla scelta dell'ampiezza del *cluster* (Danzon *et al.*, 1996 e Merino-Castello, 2003): a *cluster* ristretti corrisponde normalmente un prezzo di rimborso allineato a quello del più economico equivalente; quando i *cluster* sono ampi e arrivano ad includere anche gli *in-patient*, invece, l'esigenza di non esacerbare la concorrenza tra prodotti non perfettamente sostituibili obbliga a fissarlo ad un livello intermedio (media, media sui prodotti più economici che danno conto di una certa quota di fatturato nel *cluster*, mediana, etc.). È presumibile che i farmaci con prezzi al di sopra del valore di rimborso tendano a ridurlo (l'effetto atteso dalla scelta di *cluster* ristretti e del prezzo minimo per il rimborso) e viceversa (l'effetto di *cluster* ampi e di livelli di rimborso non allineati ai minimi). Più in generale, gli effetti dipendono da come le caratteristiche del *reference pricing* si combinano con quelle degli altri strumenti di regolazione.

Ad esempio, Mestre-Ferrandiz (2001) dimostra come la dinamica concorrenziale di base⁶, che si attiva dopo l'introduzione del *reference pricing*, dipenda intrinsecamente dai valori del prezzo di riferimento e della compartecipazione (il *ticket* propriamente detto). Nel caso *reference pricing* e *ticket* proporzionale al prezzo siano compresenti, la compartecipazione complessiva a carico del cittadino si compone di due parti: il *copay* in percentuale del valore di rimborso e il differenziale tra il prezzo del farmaco prescelto e il livello di rimborso. Un aumento del livello di rimborso ha due effetti sul prezzo del *branded*: da un lato, aumentando la compartecipazione da *ticket*, spinge il produttore e rivedere al ribasso il prezzo per rimanere competitivo; dall'altro, riducendo la differenza che rimane a carico del privato per il *reference pricing*, "sussidia" il prodotto *branded* e, a seconda delle condizioni di mercato, può indurre anche revisioni a rialzo del prezzo. Per il generico questi due effetti vanno nella direzione opposta: quando prevale il "sussidio" al *branded*, il generico può essere chiamato a ridurre il proprio prezzo per rimanere competitivo; se, invece, prevale l'aumento della

⁵ La strategia è quella di utilizzare la fedeltà della domanda scegliendo il *mark-up* sul prezzo di rimborso che ottimizza il fatturato.

⁶ Il lavoro è circoscritto ad un duopolio di un *branded* e di un generico. I risultati, pertanto, sono da leggersi come quelli di base attivati dal *reference pricing* nel confronto uno-a-uno tra due prodotti. La generalizzazione deve tener conto dell'interazione à la Bertrand che deriva dalla libertà di ingresso di nuovi prodotti/produttori in grado di sovvertire le condizioni di duopolio.

compartecipazione da *ticket* (che si aggiunge a quella da *reference pricing*), allora la strategia ottimale per il generico può divenire quella di aumentare il proprio prezzo⁷.

Un contributo che generalizza la descrizione degli effetti del *reference pricing*, con prezzo allineato a quello del più economico e alla presenza di *copayment* percentuale, è quello di Brekke *et al.* (2006). Il modello prende in considerazione uno scenario con domanda differenziata tra bassa e alta esigenza curativa, e offerta differenziata in tre prodotti a base di principi chimici diversi ma tutti accomunabili all'interno dello stesso raggruppamento terapeutico. Dei tre prodotti, uno è un *branded in-patent*, uno un *branded off-patent* e l'altro una copia economica. Si comparano tre scenari:

- assenza di *reference pricing*,
- *reference pricing* terapeutico (IV livello),
- *reference pricing* chimico (II livello).

Il *reference pricing* terapeutico sviluppa i maggiori stimoli concorrenziali⁸ perché mette in competizione diretta i tre farmaci; tuttavia, esso riduce gli incentivi alla differenziazione/innovazione sia radicale che incrementale. Può, inoltre, indurre la sostituzione tra farmaci non perfettamente equivalenti di fronte ad esigenze terapeutiche elevate; e può, infine, scoraggiare la diffusione delle copie economiche dei prodotti a costi di produzione maggiori, incentivando l'ingresso sul mercato delle sole copie dei prodotti a costi di produzione più bassi nel *cluster* terapeutico.

Il *reference pricing* chimico non è a rischio di forzare l'interazione concorrenziale tra prodotti non sostituibili⁹; tuttavia, se non tutti gli *off-patent* sono inclusi in *cluster* per l'applicazione del prezzo di riferimento, e se la domanda non è responsabilizzata attraverso il *copayment* percentuale sugli *in-patent*, esso può indurre sostituzioni inappropriate al solo scopo di rivolgersi a prodotti completamente mutuati.

Brekke *et al.* concludono che il *reference pricing* chimico è preferibile a quello terapeutico, purché tutti gli *off-patent* siano inclusi in *cluster* e sugli *in-patent* sia applicata una compartecipazione proporzionale che responsabilizzi la domanda. Questo risultato può essere generalizzato, sostenendo l'ottimalità di *cluster* ristretti, purché questo schema di *reference pricing* abbia un'estensione ampia (a coprire tutto il comparto degli *off-patent*) e il consumo degli *in-patent* (per definizione non includibili in *cluster* ristretti) sia responsabilizzato attraverso il *copayment* percentuale.

⁷ Con riferimento ad una situazione di duopolio *branded*-generico, Mestre-Ferrandiz (2001) dimostra che, per valori elevati del prezzo di rimborso, il "sussidio" al *branded* favorisce aumenti del prezzo di quest'ultimo e riduzioni del prezzo del generico (che così tenta di rimanere competitivo); per valori bassi del prezzo di rimborso, invece, prevale l'effetto del *copayment* percentuale che induce riduzioni del prezzo del *branded* e aumenti del prezzo del generico (che tende ad allinearsi al prezzo di rimborso). Solo per valori intermedi del livello di rimborso, l'interazione concorrenziale può concludersi in una riduzione dei prezzi di entrambi i prodotti.

⁸ E le maggiori riduzioni dei listini.

⁹ E infatti induce riduzioni molto più contenute nei listini.

Tabella 3 - Principali riferimenti teorici per gli effetti del *reference pricing*

autori/anno	ipotesi/caratteristiche del modello	risultati
Zweifel et al. (1996)	modello di duopolio che considera la rilevanza del comportamento dei medici prescrittori	<p>il <i>reference pricing</i> induce sostituzione a favore dei prodotti equivalenti più economici</p> <p>la sostituzione è ostacolata dal fenomeno di <i>brand loyalty</i> dei prescrittori</p> <p>se è prevalente la tipologia di medici "avversi" a spostare la prescrizione sugli equivalenti più economici, la strategia ottimale delle imprese produttrici di <i>originator</i> è ridurre il prezzo rispetto alla situazione ante applicazione di <i>reference pricing</i> senza, tuttavia, allinearlo al prezzo di rimborso</p>
Danzon et al. (1996)	<p>modello con curva di domanda ad angolo</p> <p>per valori di prezzo inferiori al livello di rimborso, la domanda è in elastica; per valori di prezzo superiori al livello di rimborso, la domanda diviene sensibile al prezzo</p> <p>si considera il ruolo dei medici prescrittori</p>	<p>dopo l'introduzione del <i>reference pricing</i>, i prodotti a prezzo superiore a quello di rimborso tendono ridurre il loro prezzo, quelli con prezzo superiore tendono ad aumentarlo</p> <p>=> non è mai ottimale per un'impresa fissare un prezzo inferiore a quello di rimborso</p>
Mestre-Ferrandiz (2001)	<p>modello di duopolio in cui sono prodotti un farmaco di marca (B) ed un generico (G)</p> <p>B e G hanno una % di differenziazione e i loro prezzi sono fissati simultaneamente, B ha costi marginali non inferiori a G</p> <p>si confronta lo scenario in cui la regolazione prevede soltanto un <i>copayment</i> percentuale (γ) su entrambi i farmaci, con lo scenario in cui, in aggiunta, si applica uno schema di <i>reference pricing</i> in cui il prezzo di rimborso (r) è fissato ad un livello superiore del prezzo del generico (p_G) ma inferiore al prezzo del <i>branded</i> (p_B).</p> <p>nel caso in cui si applichino entrambi gli strumenti, la compartecipazione totale sul prezzo del generico è pari a $\gamma * p_G$, mentre quella sul prezzo del <i>branded</i> $\gamma * r + (p_B - r)$</p>	<p>due effetti per il prodotto di marca => se r aumenta, l'impresa ha incentivo a ridurre p_B per limitare l'aumento della compartecipazione da <i>copay</i> $\gamma * r$; tuttavia, se r aumenta si riduce anche il <i>copay</i> da <i>reference pricing</i> ($p_B - r$), e si forma una sorta di "sussidio" al prezzo del <i>branded</i> che può rendere profittevoli anche aumenti di prezzo</p> <p>effetto per il generico => a seconda di quale dei due effetti contrastanti prevalga sul <i>branded</i>, il generico ha convenienza ad aumentare il proprio prezzo (quando il <i>branded</i> lo aumenta) o a ridurlo (quando l'aumento di r "sussidia" il <i>branded</i>)</p> <p>conclusione => la fissazione del livello r di rimborso è cruciale nel determinare le dinamiche concorrenziali; esso interagisce con la compartecipazione al prezzo nel definire le strategie di prezzo</p> <p>ovviamente, per essere generalizzati, i risultati devono tener conto che, quando vengono meno le condizioni del duopolio, allora la libertà di ingresso di nuovi produttori mantiene alta l'interazione à la Bertrand indipendentemente dal confronto strategico tra B e G</p>

autori/anno	ipotesi/caratteristiche del modello	risultati
Merino-Castello (2003)	<p>modello che considera prodotti <i>branded</i> e generici differenziati nella qualità, superiore (o ritenuta superiore) per i primi</p> <p>è costruito un gioco a due stadi in cui nel primo le imprese scelgono quale farmaco produrre in base alla qualità percepita dai consumatori, mentre nel secondo, alla luce di tutte le scelte di produzione ormai effettuate, scelgono i prezzi</p>	<p>L'introduzione del <i>reference pricing</i> riduce i prezzi dei <i>branded</i></p> <p>con la riduzione di prezzo i <i>branded</i> riescono a difendere le loro quote di mercato (nell'ipotesi che le scelte di prezzo avvengano simultaneamente da parte dei tutti i produttori) o addirittura ad aumentarle (nell'ipotesi che il <i>branded</i> agisca a la <i>Stackelberg</i> e anticipi la strategia di prezzo)</p> <p>quest'ultimo risultato è amplificato in presenza di <i>brand fidelity</i></p>
Brekke <i>et al.</i> (2006)	<p>modello con le seguenti caratteristiche (offerta diversificata fronteggiata da una domanda diversificata)</p> <p>esistono tre tipi di prodotti:</p> <p>1) un <i>branded in-patent</i> a base del principio chimico <i>alpha</i></p> <p>2) un <i>branded off-patent</i> a base del principio chimico <i>beta</i></p> <p>3) una copia economica a base del principio chimico <i>gamma</i></p> <p>tutti i farmaci appartengono alla stessa classe terapeutica</p> <p>esistono due categorie di pazienti:</p> <p>1) a bisogno curativo basso e indifferente nel consumo dei <i>branded</i> e della copia economica</p> <p>2) a bisogno curativo elevato (con specificità sul piano biologico) che può essere soddisfatto da uno dei due <i>branded</i></p>	<p>si comparano tre scenari: assenza di <i>reference pricing</i>, <i>reference pricing</i> terapeutico (IV livello) <i>reference pricing</i> chimico (II livello)</p> <p>il <i>reference pricing terapeutico</i> sviluppa i maggiori stimoli concorrenziali perché mette in competizione diretta i tre farmaci</p> <p>tuttavia, esso riduce gli incentivi alla differenziazione/innovazione sia radicale che incrementale</p> <p>può, inoltre, indurre la sostituzione tra farmaci non perfettamente equivalenti di fronte ad esigenze terapeutiche elevate</p> <p>può, infine, scoraggiare la diffusione delle copie economiche dei prodotti a costi di produzione maggiori, incentivando l'ingresso sul mercato delle sole copie dei prodotti a costi di produzione più bassi nel <i>cluster</i> terapeutico</p> <p>il <i>reference pricing chimico</i> non è a rischio di forzare l'interazione concorrenziale tra prodotti non sostituibili</p> <p>tuttavia, se non tutti gli <i>off-patent</i> sono inclusi in <i>cluster</i> per l'applicazione del prezzo di riferimento, e se la domanda non è responsabilizzata attraverso il <i>copayment</i> percentuale sugli <i>in-patent</i>, esso può indurre sostituzioni inappropriate al solo scopo di rivolgersi a prodotti completamente mutuati</p> <p>conclusione => il <i>reference pricing</i> chimico è preferibile a quello terapeutico, purché tutti gli <i>off-patent</i> siano inclusi in <i>cluster</i> e sugli <i>in-patent</i> sia applicata una compartecipazione proporzionale che responsabilizzi la domanda => in senso lato, <i>cluster</i> ristretti sono preferibili a <i>cluster</i> ampi</p>

In sintesi, tra i principali risultati cui giunge la teoria economica:

- convergenza dei prezzi verso il valore di rimborso;
- livello di interazione concorrenziale influenzato da fenomeni di *brand loyalty* del paziente e, più diffusamente, dei medici prescrittori;
- ottimalità di definizioni ristrette di *cluster*, con prezzo di rimborso allineato a quello del prodotto più economico equivalente, purché tutti gli *off-patent* siano vi siano assoggettati e sugli *in-patent* valgono altre forme di responsabilizzazione della domanda come il *copayment* percentuale.

4.2 L'evidenza empirica: gli effetti sulla spesa

Alla ricerca di conferme nella letteratura empirica (cfr. Tabella 4), è necessario partire dal presupposto che i risultati sono strettamente dipendenti dalle modalità con cui il *reference pricing* è applicato a livello internazionale. Le analisi disponibili sono fortemente legate all'esperienza dei singoli Paesi, la qual cosa impone di contestualizzare i risultati, soprattutto quando si voglia pervenire a delle affermazioni generali.

Tabella 4 – Principali analisi empiriche degli effetti del *reference pricing* sulla spesa

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Danzon <i>et al.</i> (2004)	Germania Paesi Bassi Nuova Zelanda	stima econometrica con <i>dummy</i> temporali per identificare gli effetti <i>pre</i> e <i>post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento	effetto non significativo sui prezzi: il <i>reference pricing</i> non ha stimolato, come ci si attendeva, la competizione tra gli equivalenti terapeutici
			emerge un fenomeno di sclerosi del prezzo di riferimento: sebbene si riscontri una riduzione dei prezzi dei generici rispetto ai <i>branded</i> , l'interazione à la <i>Bertrand</i> si esaurisce non appena la riduzione dei prezzi arriva in un interno del livello di rimborso
Bergman <i>et al.</i> (2003)	Svezia	stima econometrica in cui è esplicitamente considerata la presenza di una già affermata competizione di prezzo da parte delle copie economiche al momento dell'avvio del <i>reference pricing</i>	L'introduzione del <i>reference pricing</i> riduce i prezzi dei farmaci <i>branded</i> già in competizione con le copie economiche al momento dell'introduzione dello strumento di regolazione
			non si riscontrano, invece, effetti significativi per i prodotti che al momento dell'entrata in vigore del <i>reference pricing</i> non erano ancora in competizione con le copie economiche ne consegue un effetto riduzione dei prezzi più ridotto rispetto a quello atteso L'interpretazione rimanda ai fenomeni di <i>brand fidelity</i> e asimmetrie di informazione che ostacola l'ottimizzazione della spesa

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Aronsson et al. (2001)	Svezia	stima econometrica che ricorre a <i>dummy</i> temporali nell'analisi <i>pre/ post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento	effetto significativo di riduzione del prezzo dei farmaci <i>branded</i> (soprattutto gli <i>originator</i>) attraverso l'effetto sul prezzo, sono ridimensionate anche le quote di mercato dei farmaci <i>branded</i>
Bergman et al. (2001)	Svezia	stima econometrica che ricorre a <i>dummy</i> temporali nell'analisi <i>pre/ post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento	effetto significativo di riduzione del prezzo dei farmaci <i>branded</i> per i farmaci ancora <i>in-patent</i> la riduzione media è pari al 3,5% per i farmaci <i>off-patent</i> (già in competizione con le copie economiche prima dell'introduzione del <i>reference pricing</i>) la riduzione è pari in media la 16-20%
Nillson et al. (2000)	Svezia	analisi descrittiva	la spesa inizia a ridursi subito dopo l'introduzione del <i>reference pricing</i> , per effetto dell'allineamento del prezzo di molti prodotti <i>branded</i> al prezzo di riferimento. dal 1993 al 1996 si stima un risparmio di spesa di 100-125 milioni di Dollari l'effetto di contenimento si manifesta prevalentemente l'anno successivo all'introduzione del <i>reference pricing</i> , mentre negli anni seguenti emerge un effetto contrario riconducibile ad uno spostamento della domanda verso prodotti non assoggettati a <i>reference pricing</i> questa sostituzione tra farmaci, al solo scopo di evitare il <i>reference pricing</i> , è confermata da una riduzione della quota di mercato riconducibile ai prodotti inclusi nel <i>reference pricing</i> (dal 13% nel 1993 al 7,5% nel 1996)
Mossialos et al. (2006)	Germania	analisi descrittiva	è documentata la tendenza dei medici prescrittori a favorire il risparmio dei pazienti spostando la prescrizione verso prodotti non assoggettati a <i>reference pricing</i> e a pieno rimborso
Schreyogg et al. (2004)	Germania	analisi descrittiva	la responsabilizzazione dei medici prescrittori tramite i <i>budget</i> di spesa ha favorito il funzionamento del <i>reference pricing</i> , permettendo risparmi che nel 2002 hanno raggiunto i 2,7 miliardi di Euro

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Kanavos <i>et al.</i> (2003)	Germania	analisi descrittiva	<p>tra il 1989 (anno di avvio del prezzo di riferimento) e il 2001, i farmaci assoggettati al <i>reference pricing</i> hanno mediamente ridotto i prezzi del 30%</p> <p>questa riduzione ha trovato parziale compensazione in un aumento dei prezzi (mediamente il 25%) dei prodotti non assoggettati al prezzo di riferimento</p>
Pavnick (2002)	Germania	stima econometrica che ricorre a <i>dummy</i> temporali nell'analisi <i>pre/ post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento	<p>riduzione significativa dei prezzi, tra il 10 e il 26%</p> <p>la riduzione risulta particolarmente rilevante nel comparto dei prodotti <i>branded</i></p>
Nink <i>et al.</i> (2001)	Germania	analisi descrittiva	<p>effetti di contenimento della spesa significativi solo nel breve periodo, dal momento che la riduzione dei prezzi dei prodotti assoggettati a prezzo di riferimento viene mano a mano controbilanciata dall'aumento dei prezzi di quelli non assoggettati a <i>reference pricing</i></p>
Giuliani <i>et al.</i> (1998)	Germania	analisi descrittiva	<p>diminuzione del prezzo medio dei prodotti per tutti i <i>cluster</i> di equivalenza terapeutica (III livello)</p> <p>tuttavia, nella maggior parte dei <i>cluster</i> l'effetto della riduzione dei prezzi sulla spesa è compensato dall'effetto dell'aumento dei consumi</p> <p>quest'ultimo è riconducibile alla reazione strategica delle imprese all'introduzione del prezzo di riferimento: lanciano nuovi prodotti simili a quelli già sul mercato ma sfuggenti alla definizione dei <i>cluster</i> esistenti, per non essere assoggettati al <i>reference pricing</i></p>
Zweifel <i>et al.</i> (1996)	Germania	stima econometrica che ricorre a <i>dummy</i> temporali nell'analisi <i>pre/ post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento	<p>è possibile che alcune imprese aumentino il prezzo dei propri prodotti se questo è inferiore al livello di rimborso stabilito al momento dell'introduzione del <i>reference pricing</i></p>

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Maassen (1996)	Germania	analisi descrittiva	<p>il <i>reference pricing</i> favorisce l'allineamento al livello di rimborso dei prezzi dei prodotti <i>branded</i></p> <p>nei pochi casi in cui il prezzo non so è allineato, la quota di mercato del prodotto è diminuita</p> <p>l'effetto sui prezzi delle copie economiche è molto inferiore, quasi impercettibile</p> <p>i prodotti con prezzo inferiore al livello di rimborso trovano conveniente allinearsi al rialzo</p>
Zammit-Lucia <i>et al.</i> (1995)	Germania	analisi descrittiva	<p>la diminuzione dei prezzi dei prodotti assoggettati al prezzo di riferimento si accompagna all'aumento dei prezzi dei prodotti non assoggettati al prezzo di riferimento</p>
Moreno-Torres <i>et al.</i> (2007)	Spagna	analisi econometrica degli effetti del <i>reference pricing</i> sul lancio dei prodotti generici	<p>quando applicato a <i>cluster</i> troppo ampi (III – IV livello, dall'ATC-4 in sù), il <i>reference pricing</i> ha un effetto negativo sull'ingresso dei generici sul mercato</p> <p>questo effetto potrebbe, nel lungo periodo, ridurre la competizione potenziale e precludere l'ottimizzazione della spesa</p> <p>infatti, i <i>cluster</i> ampi incentivano l'ingresso soltanto delle copie di prodotti a costi marginali inferiori al livello di rimborso, mentre per tutti gli altri prodotti la diffusione delle copie economiche è ostacolata</p> <p>v'è da dire che nel contributo non si considerano altri strumenti di promozione della concorrenza che possono sostenere l'interazione à la Bertrand tra <i>incumbent</i>, come il <i>copayment</i> proporzionale e la diffusione dell'informazione tra prescrittori e clienti-pazienti</p>
Puig-Junoy (2007)	Spagna	analisi econometrica sulle statine	<p>l'introduzione del <i>reference pricing</i> riduce il tasso di crescita delle quantità acquistate/consumate e della spesa delle statine <i>off-patent</i></p> <p>tuttavia, se si considera l'aggregato intero delle statine, <i>off-patent</i> e <i>in-patent</i>, l'impatto diviene modesto (dando conto di fenomeni di sostituzione verso prodotti non assoggettati a <i>reference pricing</i>)</p> <p>i prezzi superiori a quello di rimborso si allineano al ribasso, mentre quelli inferiori si allineano al rialzo o restano costanti</p>

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Puig-Junoy (2004)	Spagna	analisi descrittiva sulla dinamica di prezzo dei quattro principi attivi più venduti prima e dopo l'introduzione del <i>reference pricing</i>	dopo l'introduzione del prezzo di riferimento, i prodotti (<i>originator, branded, generici branded, generici puri</i>) con un prezzo superiore a quello di rimborso tendono ad allinearsi a quest'ultimo tuttavia, emerge un fenomeno di sclerosi, per cui il prezzo dei prodotti non diminuisce mai oltre la soglia di rimborso (che diviene <i>focal point</i> anche per i <i>new enter</i>)
Costa-Font <i>et al.</i> (2004)	Spagna	analisi descrittiva	gli effetti del <i>reference pricing</i> sono vanificati dal comportamento dei farmacisti i margini dei loro ricavi, proporzionali al prezzo, incentivano la canalizzazione al consumo dei prodotti più costosi
Zammit-Lucia <i>et al.</i> (1995)	Spagna	analisi descrittiva	il <i>reference pricing</i> non sembra avere significativo impatto sulle tre componenti della spesa: volume, prezzi, <i>mix</i> il risultato lascia presumere - anche se non si approfondisce - la rilevanza degli altri aspetti regolatori e di contesto normativo e istituzionale
Schneeweiss <i>et al.</i> (2002)	British Columbia	stima econometrica su un gruppo di ACE-inibitori ricorso a <i>dummy</i> temporali nell'analisi <i>pre/post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento	efficacia del <i>reference pricing</i> sostanziale riduzione della spesa: circa il 29% grazie all'allineamento dei prezzi superiori a quello di rimborso dopo una prima fase in cui il consumo non ha mostrato variazioni significative, anche le quantità hanno fatto registrare una riduzione di circa il 10-11%
Schneeweiss <i>et al.</i> (2002)	British Columbia	commento ai dati aggregati di spesa	moderati risparmi di spesa dopo l'introduzione del <i>reference pricing</i> i risparmi risultano maggiori nei <i>cluster</i> contenenti prodotti che più frequentemente presentano prezzi superiori al livello di rimborso (come i nitrati), e dove meno diffuse sono le copie economiche

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Groodentorst et al. (2001)	British Columbia	analisi descrittiva pre/post l'introduzione (1995) del prezzo di riferimento l'analisi si riferisce ai nitrati e agli altri prodotti anti-angina	negli anni successivi all'introduzione del <i>reference pricing</i> (tra il 1995 ed il 1999), la spesa so è ridotta del 50% la riduzione si spiega quasi interamente con il <i>prescribing mix</i> di farmaci: lo spostamento della domanda verso prodotti con prezzi più bassi solo l'8% del risparmio complessivo è attribuibile al trasferimento della spesa a carico dei pazienti la maggior parte delle sostituzioni è interna ai <i>cluster</i> , così dimostrando l'assenza di sostituzioni al solo scopo di sfuggire al <i>cluster</i> anche con l'acquisto/consumo di prodotti non indicati come equivalenti dal Regolatore
Groodentorst et al. (2001)	British Columbia	analisi econometrica degli effetti del prezzo di riferimento su nitrati, ACE-inibitori e calcio-antagonisti	la riduzione cumulata della spesa, tra il 1995 e il 1999, è di circa il 4,2% il 24% di tale risparmio deriva dallo spostamento della spesa a carico dei pazienti (aumento della componente <i>out of pocket</i>) si riscontra che i pazienti a basso reddito scelgono più frequentemente di passare a prodotti completamente rimborsabili
Narine et al. (2001)	British Columbia	analisi descrittiva pre/post l'introduzione di prezzo di riferimento per tre classi di equivalenza terapeutica (III-IV livello)	si riscontra lo spostamento della domanda verso i prodotti con prezzo allineato a quello di rimborso in un solo anno si registra una riduzione di spesa di circa il 44% la maggior parte delle sostituzioni avviene all'interno dei <i>cluster</i>
Wooldfield et al. (1997)	Nuova Zelanda	analisi econometrica	il <i>target</i> iniziale di crescita nulla della spesa, che ci si prefiggeva con l'introduzione del <i>reference pricing</i> , non è raggiunto possibile interpretazione => è necessario evitare applicazioni semplicistiche al solo fine di raggiungere obiettivi di spesa di breve termine, sottovalutando il disegno dei <i>cluster</i> e il contesto regolatorio

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Garattini <i>et al.</i> (2006)	Italia	analisi descrittiva	<p>dopo 7 mesi dall'introduzione del prezzo di riferimento, si registra un calo sostanziale delle quote di mercato dei <i>branded off-patent</i>, spiegato quasi interamente dalla riduzione dei loro prezzi</p> <p>le riduzioni di prezzo dei <i>branded off-patent</i> possono scoraggiare l'ingresso dei generici o determinarne l'uscita dal mercato</p> <p>quest'ultimo effetto è indifferente dal punto di vista del Regolatore, purché l'interazione concorrenziale si espliciti sino in fondo e permanga nel tempo (per il Regolatore è indifferente che di un prodotto si venda l'<i>originator</i> a brevetto scaduto, una sua copia <i>branded</i> o una sua copia generica)</p> <p>in alcuni casi si può verificare uno spostamento della domanda verso farmaci non assoggettati al prezzo di riferimento e a pieno rimborso</p>
Ghislandi <i>et al.</i> (2005)	Italia	analisi descrittiva delle dinamiche di prezzo dei farmaci a base di tre principi attivi: nimesulide, ranitidina e ticlopidina	<p>riduzione dei prezzi in seguito all'introduzione del prezzo di riferimento.</p> <p>si osserva, però, che la mancanza di un mercato generico sufficientemente sviluppato rischia, da un lato, di precludere i vantaggi di ulteriori riduzioni dei prezzi verso i costi marginali efficienti e, dall'altro, di far levitare nel tempo il prezzo del più economico equivalente nei singoli <i>cluster</i>, così riducendo i risparmi per il SSN (un effetto simile alla sclerosi del prezzo di riferimento riscontrato in Puig-Junoy, 2004)</p>
Ministero della Salute (2003)	Italia	analisi statistica <i>pre/post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento nel 2001	<p>effetto di riduzione della spesa per i prodotti assoggettati al prezzo di riferimento: -21% tra il 2001 e il 2002</p> <p>la maggior parte della riduzione (-9,5-9,9%) è riconducibile alla diminuzione dei</p> <p>significativa (-7,2%) è anche la riduzione delle quantità consumate</p> <p>la rimanente parte deriva dal trasferimento della spesa a carico dei privati</p> <p>si deve registrare anche uno spostamento della domanda verso prodotti <i>in-patent</i>, (correttamente) non assoggettati al <i>reference pricing</i> e a pieno rimborso</p>

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Kalo <i>et al.</i> (2007)	Ungheria	analisi statistica <i>pre/post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento nel 2001 l'analisi si riferisce alle statine	riduzione dei prezzi del 3% dopo 7 mesi dall'entrata in vigore di uno schema di <i>reference pricing</i> basato sull'equivalenza terapeutica ai fini della spesa, la riduzione dei prezzi è compensata, tuttavia, da un aumento delle quantità prescritte all'interno dei <i>cluster</i> (<i>ddd</i> per prescrizione) i prezzi delle statine <i>in-patent</i> restano sostanzialmente immutati possibile interpretazione => rilevanza di altri aspetti del contesto regolatorio, in mancanza dei quali le proprietà del <i>reference pricing</i> stentato a realizzarsi
Zammit-Lucia <i>et al.</i> (1995)	Danimarca	analisi descrittiva	riduzione del tasso di crescita della spesa dopo l'introduzione del prezzo di riferimento non si osservano variazioni sistematiche dei prezzi all'interno dei <i>cluster</i> => l'effetto preponderante è quello di sostituzione
Narine <i>et al.</i> (1997)	Paesi Bassi	analisi <i>pre/post</i> l'introduzione del <i>reference pricing</i>	si prevedeva che il tasso di crescita della spesa si attestasse al 4,4% dopo l'introduzione del <i>reference pricing</i> , mentre il dato consuntivo è stato di gran lunga superiore e pari all'11% possibile interpretazione => è necessario evitare applicazioni semplicistiche al solo fine di raggiungere obiettivi di spesa di breve termine, sottovalutando il disegno dei <i>cluster</i> e il contesto regolatorio (come in Wooldfield <i>et al.</i> , 1997)

Il primo commento che si può portare alla letteratura empirica riassunta nella *Tabella 4* è che l'efficacia del *reference pricing* non trova un riscontro univoco: si va dall'esperienza dell'Italia in cui lo strumento si è rivelato importante nella razionalizzazione e nel controllo della spesa¹⁰ (Garattini *et al.* 2006 e 2005, Ministero della Salute 2003), a quella del British Columbia dove i risultati positivi si sono manifestati in alcune categorie terapeutiche e nei *cluster* a minor diffusione di copie economiche (Groodentorst *et al.* 2001, Nerine *et al.* 2001), a quelle di altre realtà, come la Nuova Zelanda, i Paesi Bassi e l'Ungheria, in cui gli obiettivi finanziari che ci si era prefissi di raggiungere applicando questo strumento sono stati disattesi (Nerine *et al.* 1997, Danzon *et al.* 2004).

¹⁰ Con i *caveat* su cui ci si sofferma nel seguito.

Se, però, si approfondiscono i casi di riportato insufficiente impatto del *reference pricing*, si può constatare come essi rimandino, direttamente o indirettamente, ad aspetti per i quali l'implementazione si è discostata dai suggerimenti della teoria:

- Alcuni contributi (Giuliani *et al.* 1998, Nink *et al.* 2001, ma anche Garattini *et al.* 2001 e Ministero della Salute 2001) riscontrano o la reazione strategica dei produttori di immettere sul mercato farmaci con variazioni marginali al solo fine di sfuggire ai *cluster*, oppure lo spostamento della domanda su prodotti non assoggettati al *reference pricing* e a pieno rimborso. Questi due effetti, che contrastano con il funzionamento del *reference pricing*, rimandano alla mancata inclusione nei *cluster* di tutti i prodotti *off-patent*, e alla mancata responsabilizzazione della domanda nel consumo di tutti i prodotti, *off-patent* e *in-patent*, attraverso compartecipazioni in percentuale del prezzo¹¹.
- Nei casi in cui il livello di rimborso è individuato in una media dei prezzi dei prodotti inclusi nel *cluster* (e non nel prezzo minimo), si può verificare la tendenza dei prezzi dei prodotti più economici ad allinearvisi al rialzo (*cf.* Zweifel *et al.* 1996).
- Altri contributi (come Moreno-Torres *et al.* 2007) sottolineano i controeffetti di lungo periodo della scelta di *cluster* troppo ampi. A fronte di una più marcata riduzione di spesa nell'immediato, essi incentivano l'ingresso delle copie economiche dei prodotti a costi marginali inferiori al livello di rimborso, mentre ostacolano quella delle copie economiche di tutti gli altri. Nel lungo periodo, questo assottigliamento dell'offerta potrebbe ridurre il livello di concorrenza potenziale e ostacolare l'ottimizzazione della spesa.
- *Cluster* troppo ampi, inoltre, aumentano le possibilità di sostituzione improprie, che possono tradursi in aumenti delle quantità consumate di farmaci subottimali (per il protrarsi di terapie di limitata efficacia, *cf.* Kalo *et al.* 2007) e, nel medio-lungo periodo, in peggioramenti del livello medio di salute con conseguente necessità di maggior ricorso ai farmaci (*cf. infra*).
- Più in generale, i fattori che incidono negativamente sullo sviluppo del comparto delle copie economiche contrastano con il buon funzionamento del *reference pricing* (*cf.* per esempio Ghislandi *et al.* 2005): da un lato la competizione *à la Bertrand* non viene sostenuta sino in fondo, dall'altro il prezzo del prodotto più economico equivalente può addirittura tendere ad aumentare nel tempo (come confermano anche le analisi di Zweifel *et al.* 1996, Maassen 1996, Puin-Junoy 2004).
- Tra questi fattori rientrano soprattutto: i fenomeni di *brand loyalty* (Giuliani *et al.* 1998, Bergman *et al.* 2003); le distorsioni attribuibili alla catena distributiva e in particolare alla convenienza dei farmacisti a commercializzare i prodotti più costosi (Costa-Font *et al.* 2004); la prassi prescrittiva dei medici poco attenta alla *cost-effectiveness* e, anzi, propensa a vedere nel *brand* una garanzia di tutela del paziente, anche in presenza di equivalenti (Mossialos *et al.* 2006, Schreyogg *et al.* 2004); il livello di informazione e di "confidenza" del pubblico con le copie economiche (Bergman *et al.* 2003, Bergman *et al.* 2001). La rilevanza di questi fattori rimanda al contesto istituzionale e regolatorio in cui il *reference pricing* è calato e, in particolare, al ruolo della compartecipazione al prezzo, delle campagne informative, delle politiche di promozione della concorrenza nella distribuzione, degli schemi di responsabilizzazione dei medici prescrittori.
- In numerosi casi, la riportata inefficacia si registra contestualmente ad aumenti delle quantità consumate all'interno degli stessi *cluster* (Kalo *et al.* 2007, Giuliani *et al.* 1998), e questo effetto, che impedisce l'ottimizzazione della spesa, è riconducibile anche all'incapacità del *reference pricing*, in assenza di un *copayment*, di responsabilizzare la domanda nel consumo dei prodotti con prezzo allineato al livello di rimborso.

¹¹ Con esenzioni e abbattimenti per tener conto delle condizioni sanitarie ed economiche del singolo e della famiglia.

Se la letteratura empirica, in ultima analisi, conferma le proprietà di razionalizzazione della spesa, ma evidenziando il peso delle modalità di implementazione dello strumento, che cosa è possibile affermare per gli effetti sull'innovazione e la salute umana?

4.3 ... sull'innovazione

Gli studi che ad oggi testimoniano l'impatto di schemi di prezzo di riferimento sull'innovazione sono piuttosto esigui. Tale scarsità non dipende da insufficiente rilevanza assegnata al tema, ma dal fatto che il *reference pricing* è strumento di regolazione relativamente "giovane", soprattutto se confrontato con i tempi di conduzione dell'attività di R&S. Per valutare gli effetti è necessario guardare alle dinamiche di medio- lungo periodo che risultano ancora difficilmente ricostruibili. Nella media delle esperienze internazionali, si può affermare che il contenuto innovativo dei prodotti che fanno il loro ingresso sul mercato oggi sono il frutto della R&S avviata prima dell'implementazione di schemi di *reference pricing*.

Tra i contributi empirici cui si fa riferimento, soltanto Danzon *et al.* (2004) hanno condotto uno studio di tipo econometrico che esplora la relazione causale tra l'implementazione del *reference pricing* e il lancio di nuovi prodotti; gli altri contributi sono di tipo descrittivo. Nella difficoltà di ricostruire in tutte le sue sfaccettature il rapporto causa- effetto, tutti i contributi appaiono in linea con le previsioni teoriche.

Tabella 5 - Studi empirici degli effetti del *reference pricing* sull'innovazione

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Sheridan <i>et al.</i> (2006)	Germania	analisi descrittiva sui flussi di innovazione nelle terapie cardiovascolari	il prezzo di riferimento di III-IV livello (equivalenza terapeutica) ha un impatto negativo sugli incentivi alla R&S di prodotti che apportano innovazioni significative/radicali anche quando di I livello (equivalenza chimico-terapeutico-biologica), l'applicazione del <i>reference pricing</i> potrebbe disincentivare la continuazione della ricerca sui prodotti a brevetto scaduto (<i>cf.</i> commenti nel corpo del testo)
Brekke <i>et al.</i> (2006)		analisi descrittiva	il <i>reference pricing</i> terapeutico danneggia il processo di R&S il <i>reference pricing</i> dovrebbe essere applicato sulla base di <i>cluster</i> di I livello => equivalenza chimico-terapeutico-biologica => tutti prodotti perfette copie di <i>originator</i> a brevetto scaduto
Danzon <i>et al.</i> (2004)	Germania, Paesi Bassi, Nuova Zelanda	stima econometrica con ricorso a <i>dummy</i> temporali per analisi <i>pre/post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento	tanto più ampia è la definizione dei <i>cluster</i> , tanto più si riduce la probabilità di lancio di nuovi prodotti sul mercato se <i>cluster</i> ampi fossero applicati negli Stati Uniti, ci si dovrebbe aspettare un calo delle attività di R&S a livello mondiale

autori/ anno	Paesi	metodologia	risultati
Lopez-Casasnovas <i>et al.</i> (2000)		analisi descrittiva review della letteratura e delle esperienze internazionali	<p>il <i>reference pricing</i> può interferire con l'attività di R&S</p> <p>quanto più ampi sono i <i>cluster</i> tanto maggiore l'interferenza, con la criticità massima nei casi in cui anche gli <i>in-patent</i> sono assoggettati</p> <p>anche se applicato con <i>cluster</i> di I livello, il <i>reference pricing</i> non è immune da interferenze con il processo di R&S, poiché riduce gli incentivi a miglioramenti dei prodotti <i>off-patent</i>; tali incentivi si riducono maggiormente nei contesti in cui minore si è rivelata, nel tempo, la disponibilità dei pazienti-consumatori a pagare per miglioramenti incrementali delle caratteristiche dei prodotti</p> <p>anche quando tutti gli <i>in-patent</i> sono esclusi dai <i>cluster</i>, il <i>reference pricing</i> può esser fonte di disincentivi all'innovazione, poiché aumenta l'incertezza del posizionamento sul mercato degli <i>incumbent</i> e, assieme ai ricavi, riduce le loro possibilità di finanziare i grandi progetti (<i>cfr.</i> commenti nel corpo del testo)</p>
Giuliani <i>et al.</i> (1998)	Germania	analisi descrittiva	<p>il prezzo di riferimento può incentivare il lancio di prodotti non realmente innovativi, ma sufficientemente diversi da quelli già sul mercato per riuscire a sfuggire ai <i>cluster</i></p> <p>=> distorsione della ricerca, con sottodimensionamento di quella rivolta a miglioramenti sostanziali/radicali e sviluppo di quella di tipo marginale/incrementale (i cosiddetti prodotti "<i>mee too</i>")</p>
Maassen (1996)	Germania	analisi descrittiva	<p>impatto negativo sulla R&S da definizioni larghe dei <i>cluster</i> ad includere anche prodotti <i>in-patent</i></p> <p>per definizione un prodotto <i>in-patent</i> dovrebbe non avere equivalenti con cui esser posto in confronto su basi normative (<i>cfr. supra</i>, paragrafo 4.1)</p>

Il lavoro econometrico di Danzon *et al.* fornisce un risultato di rilievo: tanto più ampio il perimetro dei *cluster*, tanto maggiori i disincentivi a svolgere attività di R&S di prodotti che apportano innovazioni significative/radicali. Questo risultato è confermato anche dai lavori ad approccio descrittivo (Sheridan *et al.* 2006, Brekke *et al.* 2006, Lopez-Casasnovas *et al.* 2000, Maassen 1996). Tra questi, la posizione più netta è rappresentata da Brekke *et al.* (2006) e da Maassen (1996), che esplicitamente concludono che *cluster* di III-IV livello (terapeutici) ostacolano i flussi di ricerca e che il *reference pricing* dovrebbe basarsi su *cluster* di I livello (equivalenza chimico-terapeutico-biologica), così escludendo sempre i prodotti *in-patent* e raggruppando soltanto le copie perfette (*branded* o generiche) di prodotti *originator* a brevetto scaduto. Se, a livello normativo, i prodotti *in-patent* sono posti in diretta concorrenza, ai fini del rimborso, con i prodotti *off-patent*, si nega che i primi abbiano un reale contenuto innovativo e li si presenta come sostituibili dai secondi (una "contraddizione nei termini").

Affianco a questo risultato di base, bisogna tenere presente altri tre effetti documentati nella letteratura empirica di tipo descrittivo:

- Giuliani *et al.* (1998) riportano di un effetto di distorsione del *reference pricing* sulla tipologia di ricerca condotta dalle imprese, che troverebbero conveniente apportare ai prodotti quei miglioramenti marginali sufficienti a sfuggire ai *cluster* e a garantire il pieno rimborso, così generando il fenomeno delle “*mee too drug*”.
- Sheridan *et al.* (2006) sottolineano come anche *cluster* di I livello non siano immuni da effetti sull'*R&S* e, in particolare, possano scoraggiare il suo proseguimento sugli *off-patent*, nonostante questo tipo di ricerca rimanga importante sia per il perfezionamento dei prodotti, sia per la scoperta di effetti collaterali e/o loro nuove applicazioni.
- Lopez-Casnovas *et al.* (2000) approfondiscono quest'ultimo punto, arrivando a sostenere che il *reference pricing*, anche applicato al I livello, può causare una contrazione dell'attività di ricerca in generale, poiché aumenta l'incertezza del posizionamento sul mercato degli *incumbent* e, assieme ai ricavi, riduce le loro possibilità di finanziare i grandi progetti.

Su questi tre effetti si avverte l'esigenza di alcune precisazioni/contestualizzazioni.

Il risultato di Giuliani *et al.* (1998) non può essere generalizzato e letto come un effetto negativo strutturale al *reference pricing*: se tutti i prodotti *off-patent* sono inseriti nei *cluster* e gli *in-patent* ne sono correttamente esclusi, scompare ogni incentivo specifico a condurre la ricerca al solo fine di sfuggire al *reference pricing*.

Neppure la questione sollevata da Sheridan *et al.* (2006) può essere imputata direttamente al *reference pricing*. Da un lato è vero che la continuazione della ricerca sui prodotti già lanciati sul mercato e, più in particolare, su quelli che hanno già esaurito la copertura brevettale è importante¹²; dall'altro, però, come si può esser certi che i sovraprofiti maturabili su questi prodotti, rispetto al livello di piena concorrenza à la *Bertrand*, vengano effettivamente convogliati sulla *R&S* dedicata a questi stessi prodotti?

La questione sollevata da Lopez-Casnovas *et al.* (2000) è più ampia ma anch'essa non attribuibile direttamente al *reference pricing*. Gli autori sottolineano come un aumento del livello concorrenziale nel comparto *off-patent* e la conseguente riduzione dei ricavi del portafoglio prodotti della singola impresa possano ripercuotersi negativamente sugli investimenti in *R&S* in senso lato. Anche in questo caso, come esser certi che, in assenza di *reference pricing*, i sovraprofiti sarebbero impiegati nel potenziamento della ricerca?

La soluzione alle criticità individuate da Sheridan *et al.* e da Lopez-Casnovas *et al.* prescinde dal *reference pricing* e rimanda alle altre caratteristiche istituzionali e regolatorie del settore farmaceutico. Applicato a tutti gli *off-patent* sulla base di *cluster* di I livello, il *reference pricing* incentiva l'efficienza nella produzione sul lato dell'offerta e la *cost-effectiveness* sul lato della domanda, che sono condizioni necessarie a massimizzare le risorse disponibili nel bilancio del servizio sanitario nazionale per premiare e promuovere la ricerca. L'utilizzo di queste risorse deve poi esser affidato a strumenti adeguati ai quali il *reference pricing* predispone le basi: il disegno ottimale del *pricing* al lancio e della *governance* della spesa farmaceutica pubblica; le connessioni tra imprese, università e centri di ricerca pubblici e privati; il potenziamento della ricerca di base (ad esempio quella sugli *off-patent*) nelle strutture pubbliche o nelle *joint-venture* pubblico-privato¹³.

¹² Si pensi alla valorizzazione dei dati clinici.

¹³ Per un approfondimento, cfr. il recente Quaderno CERM “Regolazione, innovazione e ciclo di vita dei prodotti - per una riforma del *pricing* al lancio e della *governance* della spesa nella farmaceutica pubblica”, su www.cermlab.it.

4.4 ... sullo stato di salute

L'evidenza empirica relativa all'impatto del *reference pricing* sulle condizioni di salute dei pazienti rimane piuttosto controversa e non permette ad oggi di trarre conclusioni definitive a conferma delle indicazioni chiare che, invece, provengono dalla teoria economica.

Si deve, tuttavia, considerare che i risultati della letteratura empirica disponibile si riferiscono quasi esclusivamente all'esperienza del British Columbia, a limitati gruppi di farmaci e, soprattutto, a casi di implementazione del *reference pricing* sulla base dell'equivalenza terapeutica (III e IV livello), quella che la teoria segnala come la più rischiosa sotto il profilo della salute dei pazienti: tanto più ampi sono i *cluster*, tanto maggiore la probabilità di indurre spostamenti della domanda verso prodotti non perfettamente equivalenti nei singoli casi sanitari soggettivi.

Tabella 6 - Studi empirici degli effetti del *reference pricing* sulla salute dei pazienti

autori / anno	Paesi	cluster / metodologia	risultati
Schneeiwess <i>et al.</i> (2002)	British Columbia	equivalenza terapeutica analisi <i>pre-post</i> dell'utilizzazione di ACE-inibitori ¹⁴	riduzione delle quantità consumate da ricondurre, non a difficoltà economiche di accesso o ad inosservanza delle prescrizioni, bensì a buona pratica prescrittiva e buona aderenza alla terapia da parte del paziente
Schneeiwess <i>et al.</i> (2002)	British Columbia	equivalenza terapeutica analisi <i>pre-post</i> dell'utilizzazione di ACE-inibitori sono messi a confronto due gruppi di pazienti: il primo con quelli che hanno cambiato prodotto dopo l'introduzione di prezzo di riferimento, il secondo - di controllo - con quelli che non hanno mutato scelta	non si riscontrano differenze significative tra i due gruppi di pazienti in termini di aderenza terapeutica, visite mediche, ospedalizzazione
Hazlet <i>et al.</i> (2002)	British Columbia	equivalenza terapeutica analisi econometrica sull'impatto del prezzo di riferimento sulle condizioni di salute si utilizzano dati a livello individuale per due gruppi di pazienti, di cui uno di controllo	non si riscontrano differenze significative nelle condizioni di salute dei due gruppi, dopo l'introduzione di prezzo di riferimento

¹⁴ Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

autori / anno	Paesi	cluster / metodologia	risultati
Groodentorst <i>et al.</i> (2001)	British Columbia	equivalenza terapeutica analisi <i>pre/post</i> l'introduzione del prezzo di riferimento per i nitrati e altri prodotti anti-angina	la sostituzione tra prodotti all'interno dei <i>cluster</i> avviene senza effetti negativi sulle condizioni di salute dei pazienti
Groodentorst <i>et al.</i> (2001)	British Columbia	equivalenza terapeutica analisi econometrica sull'impatto del prezzo di riferimento sulle condizioni di salute dei pazienti che assumono nitrati, ACE-inibitori e calcio-antagonisti	nei primi 4 mesi dall'introduzione del prezzo di riferimento, si registra un aumento del numero e dei costi delle visite ambulatoriali i pazienti a basso reddito scelgono più frequentemente di passare a prodotti a pieno rimborso, ma non si riscontra un aumento dei tassi di morbilità e mortalità
Bourgault <i>et al.</i> (1999)	British Columbia	equivalenza terapeutica analisi <i>pre/post</i> dell'utilizzazione degli ACE-inibitori da parte di un preselezionato gruppo di pazienti	si riscontra un maggiore ricorso a visite di controllo e ad altre prestazioni mediche
Mullens (1998)	British Columbia	equivalenza terapeutica analisi <i>pre/post</i> dell'utilizzazione di nitrati e NSAIDs ¹⁵	non si riscontrano aumenti né del numero di visite ambulatoriali né del tasso di ospedalizzazione
Thomas <i>et al.</i> (1998)	Nuova Zelanda	equivalenza terapeutica analisi <i>pre/post</i> dell'utilizzazione di statine ¹⁶ da parte di pazienti affetti da arteriosclerosi in particolare, è indagato il passaggio dalla simvastatina alla fluvastatina (quest'ultima il prodotto di riferimento)	dopo l'implementazione del <i>reference pricing</i> si riscontra un aumento nel livello di colesterolo totale e/o della lipoproteina a bassa densità e di eventi trombotici e vascolari tuttavia, "[...] l'osservazione di questi dati non fornisce evidenza definitiva di una relazione causale tra il prezzo di riferimento e il rapido aumento di colesterolo o di eventi trombotici/vascolari [...]"

¹⁵ Non steroidal anti inflammatory drug.

¹⁶ Farmaci utilizzati nel contrasto del colesterolo.

Nonostante manchino analisi empiriche riferibili allo schema di *reference pricing* suggerito dalla teoria (*cluster* chimico-terapeutico-biologici coprenti tutto il comparto *off-patent*), l'evidenza raccolta nella *Tabella 6* non solo non contraddice la teoria ma, anzi, porta indirette prove a sua conferma. Anche se applicato con *cluster* terapeutici (III e IV livello), quattro dei sei contributi relativi al British Columbia non segnalano alcun controeffetto sulla salute dopo l'introduzione del *reference pricing*. Al contrario, Schneeiwess *et al.* (il primo dei due lavori del 2002) riportano di una riduzione delle quantità consumate riconducibile, non a difficoltà economiche di accesso o ad inosservanza delle prescrizioni, bensì a buona pratica prescrittiva e buona aderenza alla terapia da parte del paziente.

Le criticità traspaiono dagli altri due lavori relativi al British Columbia (Groodentorst *et al.* 2001 e Bourgault *et al.* 1999) e da quello relativo alla Nuova Zelanda (Thomas *et al.* 1998). I primi due riportano di un maggior ricorso alle prestazioni mediche (visite di controllo, prestazioni ambulatoriali, etc.) dopo l'introduzione del *reference pricing* sugli ACE-inibitori; l'altro di un aumento degli eventi trombotici e vascolari dopo l'avvio del *reference pricing* sulle statine senza, però, l'emergere di un legame causale sufficientemente chiaro. Groodentorst *et al.* (2001) segnalano, inoltre, che i pazienti a basso reddito sono quelli che più frequentemente optano per la sostituzione verso i prodotti di riferimento per ottenere il pieno rimborso. Anche se Groodentorst *et al.* non trovano evidenza di effetti negativi sulla salute delle sostituzioni indotte dal *reference pricing*, la più alta probabilità che tali sostituzioni avvengano nelle fasce medio-basse di reddito dovrebbe esser vista come una ragione in più per scegliere *cluster* chimico-terapeutico-biologici, che espongono al rischio di cure inadeguate proprio le persone con minori possibilità di tutelare il loro livello di benessere.

Concludendo, nel complesso i lavori empirici, anche se non giungono a risultati forti e definitivi, confermano che la soluzione migliore, per salvaguardare la salute dei pazienti, è quella di applicare il *reference pricing* sulla base di una definizione stringente dei *cluster*, in modo tale da includervi solo gli *originator off-patent* e le loro copie (*branded* e generiche).

Una scelta che appare ottimale anche da altri due punti di vista:

- da un lato, infatti, il peggioramento delle condizioni di salute causato da sostituzioni inadeguate può generare aumenti di spesa farmaceutico-sanitaria nel medio-lungo periodo, così compromettendo l'obiettivo di base del *reference pricing* (la razionalizzazione e il contenimento della spesa);
- dall'altro lato, nella misura in cui i prodotti nei *cluster* non sono perfettamente equivalenti, il *reference pricing* diviene strumento iniquo, perché i pazienti con maggiori possibilità di spesa possono evitare la sostituzione e, pagando il *ticket*, continuare ad assumere il farmaco più adatto, mentre i pazienti meno abbienti sono spinti ad optare per il farmaco di riferimento.

Queste ultime considerazioni fanno emergere le connessioni esistenti tra i tre obiettivi del contenimento della spesa, della tutela della salute e dell'equità tra pazienti nell'accesso alle cure farmaceutiche. Tre obiettivi che non collidono, ma anzi si rafforzano a vicenda, se il *reference pricing* è applicato solo sugli *off-patent* con *cluster* chimico-terapeutico-biologici (I livello di equivalenza).

PARTE III

**UNA ANALISI
DEL CASO ITALIANO**

5. Il *reference pricing* nel contesto italiano

Alla luce dell'inquadramento che la letteratura economica teorica ed empirica offre del *reference pricing* e delle sue caratteristiche, in questo capitolo l'attenzione si concentra sul caso italiano. Dopo una sintetica descrizione dello *status quo* normativo, si presentano nell'ordine due analisi descrittive, delle dinamiche di prezzo e degli ingressi di nuovi prodotti nei *cluster*: entrambe tentano di rilevare le conseguenze del *reference pricing* sugli equilibri di settore/mercato. Infine, si presenta una prima versione di un modello econometrico che esamina gli effetti del *reference pricing* italiano sulla base di alcuni aspetti salienti della struttura dell'offerta.

5.1 La regolamentazione

L'attuale schema di *reference pricing* è stato introdotto dalla Legge n. 145/2001, il cui articolo 7 così recitava: “[...] *i medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del farmaco generico presente nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla Regione*”.

La definizione è stata successivamente modificata dalla Legge n. 178/2002, che all'articolo 9 ha specificato che per prezzo di riferimento si deve intendere quello del prodotto più economico equivalente, indipendentemente se *branded* o generico puro. Inoltre, lo stesso articolo 9 ha esplicitamente escluso dall'assoggettamento al prezzo di riferimento i farmaci coperti da brevetto sul principio attivo.

Si può subito osservare come il Legislatore italiano abbia correttamente scelto l'equivalenza chimico-terapeutico-biologica (I livello), facendo rientrare nei *cluster* tutti i prodotti copia di *originator* a brevetto scaduto e potendo, così, fissare il livello di rimborso al prezzo del prodotto più economico. *Cluster* stringenti garantiscono la massima tutela della salute (per definizione non si possono indurre sostituzioni inadeguate) e, inoltre, permettono di indurre il massimo livello di interazione à la *Bertrand* limitando il rimborso del SSN al prezzo del più economico in assoluto (non v'è rischio di obbligare a competere sul prezzo prodotti che differiscano in uno o più aspetti)¹⁷.

Se le fondamenta del *reference pricing* sono quelle ottimali¹⁸, mancano però diversi di quegli elementi del contesto istituzionale-regolatorio che, come si è visto nelle pagine precedenti, possono influire profondamente sul suo funzionamento e sui suoi effetti finali. Su questi aspetti si sono soffermati tanti lavori condotti dal CERM nei mesi scorsi:

- l'assenza di schemi di *copayment* coordinati tra Stato e Regioni e responsabilizzanti il singolo paziente-consumatore rispetto al prezzo dei farmaci;

¹⁷ È per questa ragione che, nel caso in cui il medico prescrittore non permetta la sostituzione o il paziente-consumatore la rifiuti, il differenziale di prezzo può rimanere a carico di quest'ultimo senza timore che ne derivino effetti di sperequazione sociale direttamente riconducibili all'operare del *reference pricing*.

¹⁸ Fatta eccezione per il riferimento al “normale circuito distributivo regionale”, che ha già permesso ad alcune Regioni di compiere variazioni alle liste nazionali per l'applicazione del *reference pricing*. È accettabile che in Italia permangano differenze regionali nella capacità della distribuzione di canalizzare i prodotti al consumatore e, soprattutto, che tali differenze vengano “cristallizzate” a livello normativo?. O piuttosto non si dovrebbe promuovere il rafforzamento e l'ampliamento dei canali distributivi - come indicato dall'Antitrust e dalla Commissione Europea - a tal fine utilizzando anche gli stimoli *pro* concorrenziali che possono giungere dall'applicazione di un unico schema di *reference pricing* su scala nazionale?.

- l'assenza di schemi di responsabilizzazione dei medici alla *cost-effectiveness* nella prassi prescrittiva;
- l'assetto anticoncorrenziale della normativa della distribuzione al dettaglio che incentiva i farmacisti alla commercializzazione dei prodotti più costosi¹⁹.

A questi fattori tre fattori di criticità se ne è recentemente aggiunto un quarto. Per far fronte alle crescenti difficoltà di bilancio, alcune Regioni - aiutate dal contesto federalista ancora gravemente incompleto - sono intervenute sulla normativa del *reference pricing* ampliando il perimetro di alcuni *cluster* dal chimico-terapeutico-biologico (I livello) al terapeutico (di IV livello).

Tabella 7 - Casi di ridefinizione dei *cluster* a livello regionale

Regioni	riferimento normativo	cluster terapeutico in deroga alla normativa nazionale	prezzo di riferimento per dose giornaliera
Liguria	DRG 1.666/06	<i>inibitori di pompa</i> ²⁰	€ 0,76
Puglia	LR 39/06	inibitori di pompa	€ 0,90
Calabria	DGR 93/07	inibitori di pompa	€ 0,90
Sardegna	DRG 8-12/07	inibitori di pompa	€ 0,90
Lazio	piano di rientro dallo squilibrio finanziario del SSR approvato dal Ministero dell'Economia	inibitori di pompa	€ 0,76
Abruzzo	DGR 1.086/06	inibitori di pompa	€ 0,90
Abruzzo	DGR 1.086/06	<i>statine</i>	€ 1,00
Puglia	LR 39/06	statine	€ 1,00
Puglia	LR 39/06	<i>inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina²¹ e antidepressivi atipici²²</i>	€ 0,50

DRG = Decreto Giunta Regionale; LR = Legge Regionale; SSR = Servizio Sanitario Regionale

Fonte: ricognizione normativa a cura del CERM a Giugno 2007

Come si è avuto modo di descrivere, queste scelte delle Regioni compromettono il buon funzionamento del *reference pricing*: possono distorcere le dinamiche competitive²³; possono generare sperequazioni sociali tra coloro che hanno le disponibilità per pagare il *ticket* e non mutare i consumi e coloro che sono forzati, dalle condizioni economiche, a optare per il prodotto di riferimento; possono, infine, indurre consumi subottimali di farmaci, creando le

¹⁹ Su tutti questi punti, cfr. Quaderni CERM n. 1-07 e 2-07: "La distribuzione al dettaglio dei farmaci - tra regolazione efficiente e mercato" e "Regolazione, innovazione e ciclo di vita dei prodotti - per una riforma del pricing al lancio e della governance della spesa nella farmaceutica pubblica", entrambi su www.cermlab.it.

²⁰ Gli inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitor*) sono farmaci di recente scoperta, molto efficaci nella terapia di diverse patologie di interesse gastroenterologico, per via della loro potente azione di riduzione della secrezione acida dello stomaco. Nella pratica clinica, hanno largamente sostituito le molecole anti-H2 (come la ranitidina, usata ancora ma solo in casi particolari) nel trattamento delle ulcere, delle gastriti, delle esofagiti, della malattia da reflusso gastroesofageo ed altre patologie acido-correlate. Gli inibitori sono generalmente ben tollerati, e presentano, allo stato attuale delle conoscenze, un buon profilo di sicurezza. Le molecole disponibili sono l'omeprazolo (il primo ad essere sintetizzato), il pantoprazolo, il lansoprazolo, il rabeprazolo sodico, l'esomeprazolo (il più recente ed efficace).

²¹ Farmaci antidepressivi.

²² I cosiddetti antidepressivi di seconda generazione.

²³ La definizione dei *cluster* corrisponde all'individuazione *ex-lege* dei mercati rilevanti in cui sollecitare l'interazione concorrenziale attraverso il disegno regolatorio, e il mercato e la concorrenza sono materie a legislazione esclusiva dello Stato nel Titolo V della Costituzione.

condizioni per maggiori spese presenti e prospettiche sia farmaceutiche che più in generale sanitarie²⁴.

Mentre ci si augura che questa attività normativa impropria delle Regioni possa al più presto rientrare, nel seguito si tenta una valutazione degli effetti prodotti dal *reference pricing* tenuto conto delle limitazioni che - al di là della ottimale definizione formale assunta dal Legislatore nel c.d. delle Leggi n. 145/2001 e n. 148/2002 - lo strumento ancora incontra nel contesto italiano.

5.2 Un'analisi delle dinamiche di prezzo

I *Grafici 1-2-3* riportano la distribuzione delle variazioni di prezzo²⁵ dei farmaci di fascia "A" tra il Gennaio 2006 e il Febbraio 2007, depurate dagli interventi dell'AIFA²⁶. Le distribuzioni sono calcolate prodotto per prodotto e separatamente per i due comparti degli assoggettati e dei non assoggettati al prezzo di riferimento, così come risultanti al Gennaio 2005. Inoltre, il profilo delle distribuzioni è ottenuto interpolando, tramite una stima di tipo *kernel* con una spezzata polinomiale nel continuo, i dati di variazione percentuale dei singoli prodotti; per questa ragione le distribuzioni non possono esser lette come numerosità (percentuale) dei prodotti cui corrisponde una data variazione puntuale di prezzo, ma come numerosità (percentuale) dei prodotti rientranti in un dato intervallo di variazione del prezzo²⁷. Le *Tablelle 8-9-10* riportano le principali statistiche descrittive delle distribuzioni delle variazioni di prezzo, tra cui quelli della funzione di ripartizione.

I *Grafici* permettono le seguenti considerazioni:

- Calcolata su tutti i farmaci "A", la distribuzione delle variazioni di prezzo appare concentrata attorno allo zero, con code quasi completamente vuote.
- Se ci si concentra sul comparto dei prodotti già assoggettati al *reference pricing* al Gennaio 2006, la distribuzione cambia forma: si sviluppa soltanto nel quadrante negativo delle ascisse e varia tra un minimo di oltre il -45% e un massimo di 0 (invarianza di prezzo), con la maggior parte delle osservazioni comprese nell'intervallo [-4%; 0].
- Se si analizza, infine, il comparto dei prodotti non assoggettati al *reference pricing* al Gennaio 2006, la distribuzione assume forma ancora diversa, con una dispersione nettamente maggiore che lascia individuare tre raggruppamenti di prodotti: quelli che hanno sostanzialmente mantenuto invariato il prezzo tra il 2005 e il 2007; quelli che lo hanno ridotto anche in proporzioni significative (dell'ordine del 30 e del 50 per cento); e quelli che lo hanno aumentato in maniera altrettanto significativa (nell'ordine del 50 per cento). Se si approfondisce, la maggior parte dei farmaci che hanno ridotto il prezzo è composta da prodotti che, tra il 2005 e il 2007, hanno visto

²⁴ Con effetti finanziari che possono ripercuotersi anche al di là del bilancio delle Regioni, coinvolgendo il bilancio del SSN e dello Stato (garante, in ultima istanza, dell'offerta dei LEA su tutto il territorio nazionale).

²⁵ Si considerano le sole dinamiche dei prezzi al loro valore nominale, senza ponderazione per le quantità o per la numerosità dei prodotti nei *cluster* (cfr. *infra*).

²⁶ In particolare: il taglio dei prezzi del 5 per cento deciso a Settembre 2006 e confermato nella Finanziaria 2007, sommatosi al taglio del 5 per cento deciso a Luglio 2006 (che ha sostituito il precedente del 4,4 per cento entrato in vigore con Determinazione AIFA del 30 Dicembre 2005).

²⁷ Al tendere a zero degli scarti tra la spezzata polinomiale e le osservazioni puntuali, l'area sottesa alla stessa spezzata polinomiale tende per definizione all'unità (100 per cento) in tutti e tre i *Grafici*. Si ricorre alla stima *kernel* (in alternativa, poteva riportarsi per interno la "nuvola" dell'universo delle osservazioni) per meglio evidenziare i tratti salienti delle distribuzioni e le loro differenze.

Distribuzione delle variazioni di prezzo relative (%) tra il 2006 e il 2007

Grafico 1 - Tutti i prodotti

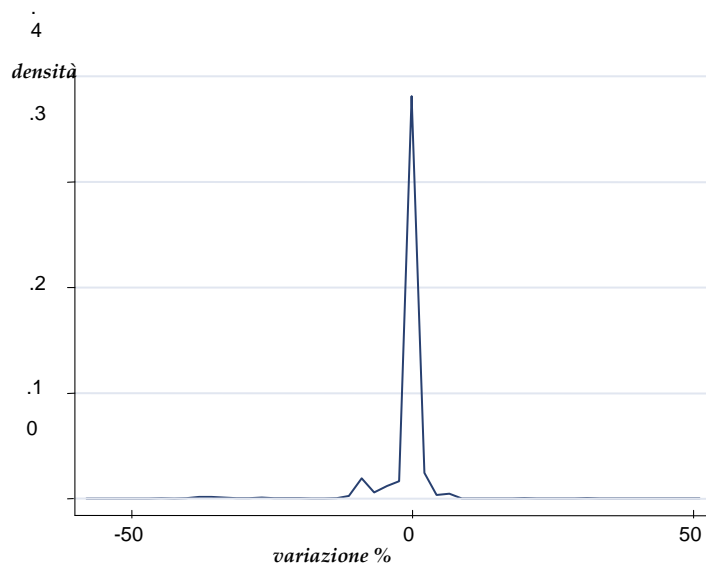


Grafico 2 - Prodotti assoggettati a reference pricing

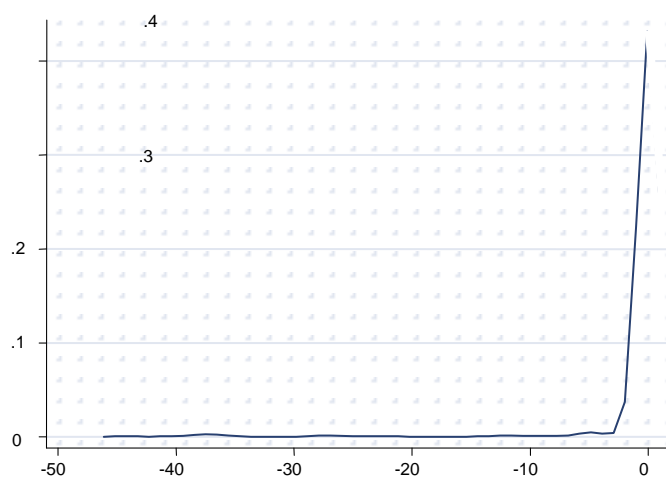
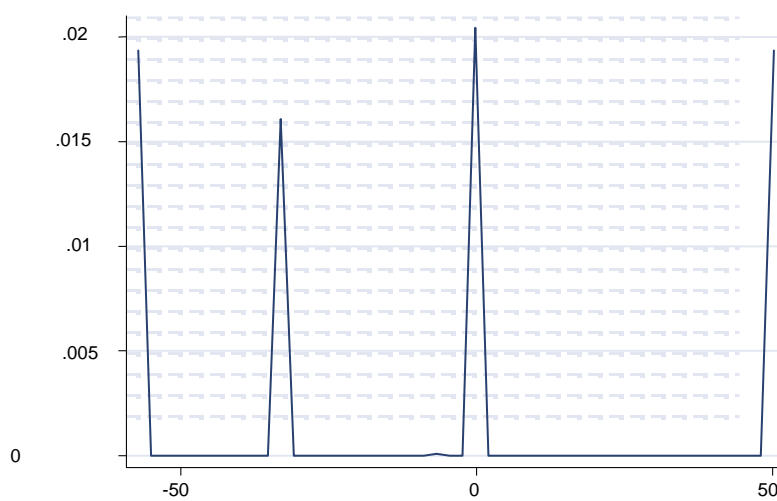


Grafico 3 - Prodotti non assoggettati a reference pricing



Fonte: elaborazioni del CERM sul Prontuario Farmaceutico Nazionale

**Distribuzione delle variazioni di prezzo relative (%) tra il 2006 e il 2007 -
dati analitici**

Tabella 8 - Tutti i prodotti

percentili	valori (%)	statistiche descrittive	
<i>min</i>	-57,16	osservazioni	4.492
1%	-33,07	media	-1,04
5%	-9,40	σ	5,31
10%	-4,17	σ^2	28,14
25%	0,00	<i>skewness</i> ²⁸	-3,57
50%	0,00	<i>kurtosis</i> ²⁹	37,97
75%	0,00		
90%	0,00		
95%	0,05		
99%	5,60		
<i>max</i>	50,19		

Tabella 9 - Prodotti assoggettati a reference pricing

percentili	valori (%)	statistiche descrittive	
<i>min</i>	-45,25	osservazioni	2.163
1%	-36,08	media	-0,74
5%	-0,49	σ	4,55
10%	-8,41	σ^2	20,74
25%	-0,11	<i>skewness</i>	-7,32
50%	0,00	<i>kurtosis</i>	57,97
75%	0,00		
90%	0,00		
95%	0,00		
99%	0,00		
<i>max</i>	0,00		

Tabella 10 - Prodotti non assoggettati a reference pricing

percentili	valori (%)	statistiche descrittive	
<i>min</i>	-57,16	osservazioni	2.329
1%	-32,99	media	-1,32
5%	-9,43	σ	5,91
10%	-8,41	σ^2	34,87
25%	-0,04	<i>skewness</i>	-1,82
50%	0,00	<i>kurtosis</i>	28,95
75%	0,00		
90%	0,05		
95%	0,17		
99%	5,60		
<i>max</i>	50,19		

Fonte: elaborazioni del CERM sul Prontuario Farmaceutico Nazionale

²⁸ Misura il grado di simmetria della distribuzione attorno alla moda: assume valore 0 se c'è perfetta simmetria, valori < 0 quando la moda è spostata verso i valori massimi della distribuzione, e valori > 0 quando la moda è spostata verso l'estremo inferiore della distribuzione.

²⁹ Misura il grado di appiattimento attorno alla media: assume valori < -3 se la distribuzione è molto concentrata nelle code e valori > 3 è molto concentrata attorno al valore massimo.

scadere il brevetto e sono stati inclusi nelle liste per l'applicazione del *reference pricing*; quelli che hanno aumentato il prezzo sono, invece, prodotti ancora *in-patent* al 2007 che hanno ricontrattato al rialzo – a vario titolo – il prezzo di permanenza in fascia “A” con il Ministero della Salute (l'AIFA).

Una precisazione preliminare: le liste di trasparenza permettono di distinguere tra prodotti assoggettati o meno al *reference pricing*; questa distinzione dovrebbe logicamente equivalere a quella tra *off-patent* ed *in-patent*, anche se questa corrispondenza non può essere controllata in maniera dettagliata perché non si dispone dei dati sulle durate brevettali.

Il confronto tra i tre Grafici (e le relative statistiche descrittive) porta riscontro dell'efficacia del *reference pricing* nell'indurre concorrenza di prezzo tra prodotti già ricompresi nei *cluster* (Grafico 2) e, soprattutto, ad attivare concorrenza di prezzo sui prodotti che, a scadenza di brevetto, diventano genericabili.

Queste stesse indicazioni emergono se si analizzano le statistiche che descrivono la variazione media 2006-2007 dei prezzi per raggruppamento di farmaci (*cluster* chimico-terapeutico-biologico e *cluster* chimico) e per casistica di ingresso nei *cluster* nel periodo di osservazione, nonché la tendenza all'allineamento al prezzo del più economico (nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico).

**Tabella 11 - Variazione media dei prezzi al lordo e al netto degli interventi di taglio dei prezzi di AIFA
variazioni 2006-2007**

entrata nel cluster 2006-2007	cluster chimico-terapeutico-biologici (I livello di equivalenza)			raggruppamento sulla base dell'equivalenza chimica (II livello)		
	$\Delta\%$ al lordo dei tagli	$\Delta\%$ al netto dei tagli	n. cluster	$\Delta\%$ al lordo dei tagli	$\Delta\%$ al netto dei tagli	n. cluster
nessuna	-3,91	+0,38	2.062	-3,76	+0,40	668
nuovo prodotto branded o generico puro	-8,32	-3,24	354	-10,87	-5,79	48
nuovo prodotto generico puro	-8,39	-3,31	320	-11,35	-6,33	40
totale	-4,56	-0,15	2.416	-4,24	-0,01	717

Fonte: elaborazioni del CERM sul Prontuario Farmaceutico Nazionale

**Tabella 12 - Variazione media dei prezzi al lordo e al netto degli interventi di taglio dei prezzi di AIFA
variazioni 2006-2007**

entrata nel cluster 2005-2007	cluster chimico-terapeutico-biologici (I livello di equivalenza)			raggruppamento sulla base dell'equivalenza chimica (II livello)		
	branded	originator ("di cui" di branded)	generici puri	branded	originator ("di cui" di branded)	generici puri
<i>$\Delta\%$ al lordo dei tagli</i>						
nessuna	-4,06	-4,51	-4,94	-3,95	-4,54	-5,47
nuovo prodotto branded o generico puro	-8,42	-10,36	-6,56	-11,04	-11,76	-7,07
nuovo prodotto generico puro	-8,39	-10,10	-6,67	-11,28	-11,78	-7,22
totale	-4,71	-5,31	-5,56	-4,58	-5,13	-5,94
<i>$\Delta\%$ al netto dei tagli</i>						
nessuna	+0,33	+0,30	-0,04	+0,32	+0,14	-0,23
nuovo prodotto branded o generico puro	-3,28	-5,13	-1,26	-5,95	-6,61	-1,72
nuovo prodotto generico puro	-3,23	-4,87	-1,40	-6,22	-6,64	-1,88
totale	-0,20	-0,44	-0,50	-0,25	-0,41	-0,67

Fonte: elaborazioni del CERM sul Prontuario Farmaceutico Nazionale

Tabella 13 – Tendenza all'allineamento al prezzo del più economico nel cluster *ex-lege* (I livello)

tipologia di prodotti	n. prodotti allineati al prezzo <i>min</i>	n. totale di prodotti	ratio di allineamento
a Gennaio 2006			
A) non soggetti a prezzo di riferimento	-	2.339	-
B) soggetti a prezzo di riferimento	894	2.188	40,86%
<i>di cui:</i>			
B1) generici puri	401	970	41,34%
B2) branded	447	999	44,74%
B2) di cui: <i>originator</i>	46	219	21,00%
a Febbraio 2007			
A) non soggetti a prezzo di riferimento	-	2.366	-
B) soggetti a prezzo di riferimento	1.716	2.435	70,50%
<i>di cui:</i>			
B1) generici puri	887	1.129	78,56%
B2) branded	739	1.064	69,45%
B2) di cui: <i>originator</i>	87	242	35,95%

Fonte: elaborazioni del CERM sul Prontuario Farmaceutico Nazionale

Anche in questo caso alcune precisazioni preliminari. Nelle Tabelle 11-12-13 sono considerati tutti i prodotti di fascia "A" (*off-patent* e *in-patent*) che, a seconda dei casi, sono raggruppati in base all'equivalenza chimico-terapeutico-biologica e all'equivalenza chimica. Nel primo caso, quando il prodotto è *in-patent* il raggruppamento di equivalenza, quantunque basato sugli stessi principi di individuazione dei cluster del *reference pricing*, non implica l'assoggettamento a *reference pricing*³⁰. Nelle Tabelle 11-12 le variazioni medie dei prezzi cambiano a seconda del criterio di raggruppamento perché, anche se l'universo dei prodotti rimane identico, i valori non sono ponderati per la numerosità all'interno dei cluster³¹. Nei casi in cui è possibile individuare il prodotto *originator*, quest'ultimo è distinto dal più ampio gruppo dei *branded* (in Tabella 13, i dati relativi agli *originator* sono un "di cui" dei dati relativi ai *branded*). Infine, si considerano le due modalità di raggruppamento perché l'interazione concorrenziale si esplica anche tra prodotti non perfettamente sostituibili; l'importante è che tale interazione si sviluppi endogenamente, come risultato delle scelte di prescrizione/consumo, e non venga inopportuna forzata dalla regolamentazione.

I dati nelle Tabelle 11-12-13 contengono informazioni di rilievo:

- La Tabella 11 mostra come la competizione di prezzo (à la *Bertrand*) aumenti con l'ingresso sul mercato di nuovi prodotti, soprattutto quando questi sono generici puri che per definizione fanno della economicità la loro leva strategica. Nei casi in cui si è registrato ingresso di almeno un generico puro, i prezzi medi sono diminuiti, al netto degli interventi AIFA, del 3,3 per cento considerando cluster di I livello, e del 6,3 per cento con cluster di II livello. Le diminuzioni sono più contenute (3,3 e 5,8) quando si considerino tutti i cluster che hanno registrato ingressi sia di *branded* che di generici puri; e si trasformano in lievi incrementi (si invertono di segno) quando si considerino solo i cluster che non hanno registrato alcun nuovo ingresso. Nel caso di cluster di I livello, l'ingresso di generici puri individua sicuramente un caso di applicazione del *reference pricing*, laddove l'ingresso di *branded* potrebbe anche corrispondere alla commercializzazione di prodotti su licenza di *originator in-patent*

³⁰ Si è in presenza o di cluster a dimensione unitaria con il solo prodotto *in-patent originator*, o di cluster comprendenti l'*in-patent originator* e sue eventuali copie su licenza.

³¹ Evitando qualunque tipo di ponderazione (per quantità commercializzate, per numerosità di prodotti nei cluster, etc.), l'analisi si concentra sulle variazioni pure di prezzo, ovvero sulle variazioni che possono direttamente rispecchiare effetti del *reference pricing*. Le variazioni di prezzo dei singoli prodotti sono mediate per ottenere una variazione del singolo cluster, e poi le variazioni di tutti i cluster sono mediate per ottenere quella complessiva.

(anche se si ritiene che questi siano circoscritti nel numero rispetto all'universo delle osservazioni).

- La *Tabella 12* aggiunge lo spaccato tra *originator*, *branded* e generici puri. Al netto degli interventi AIFA, l'ingresso di un generico puro ha prodotto effetti medi più forti sui prezzi degli *originator*³² (-4,8 e -6,6 per cento a seconda della definizione di *cluster*), più contenuti su quelli di tutti i *branded* (-3,2 e -6,2) e ancora più contenuti sui generici puri preesistenti (-1,4 e -1,8). È sintomatico come, in assenza di ingressi nei *cluster*, solo i generici puri facciano riscontare una diminuzione media dei prezzi (-0,04 e -0,2), mentre i *branded* (e tra questi gli *originator*) li aumentino (+0,33/+0,30 e +0,32/+0,14). Anche in *Tabella 12*, nel caso di *cluster* di I livello l'ingresso di generici puri individua sicuramente un caso di applicazione del *reference pricing*.
- Infine, la *Tabella 13* completa il quadro. Sia nel 2006 che nel 2007, soltanto il 50 per cento (all'incirca) dei prodotti mutuati è stato assoggettato a *reference pricing*³³. I dati sul *ratio* di allineamento dei prezzi dei prodotti a quello del più economico nei *cluster* (quelli chimico-terapeutico-biologico *ex-lege*) mostrano una interazione concorrenziale crescente tra il 2006 e il 2007: più forte tra i generici puri, che passano da un *ratio* del 41,3 per cento ad uno del 78,6; inferiore ma ugualmente sostenuta tra i *branded*, che passano dal 44,7 al 69,5 per cento; ancora più contenuta ma chiaramente evidente tra gli *originator*, che dal 21 per cento passano a circa il 40 per cento.

Nel complesso però, le *Table 11-12-13* offrono una lettura "luci e ombre": da un lato, esse evidenziano l'esistenza di una interazione concorrenziale di prezzo, crescente tra il 2006 e il 2007, grazie soprattutto all'azione delle copie economiche degli *off-patent* supportata dal *reference pricing*³⁴; dall'altro, mostrano anche come tale interazione consenta riduzioni endogene dei prezzi che mediamente equivalgono a circa la metà degli interventi esogeni sugli stessi prezzi che l'AIFA ha dovuto adottare ai fini del controllo della spesa pubblica. Questa osservazione rimanda ai progressi dell'assetto istituzionale e normativo ancora a realizzarsi, affinché il *reference pricing* chimico-terapeutico-biologico possa dispiegare appieno le sue caratteristiche di razionalizzazione della spesa e concorrere alla sua *governance* strutturale. Si tratta degli stessi punti già citati³⁵:

- rinnovamento del *pricing* al lancio (al momento di ammissione in fascia "A") in coerenza con il "ciclo di vita" dei prodotti;
- regole trasparenti, certe e coerenti con il "ciclo di vita" dei prodotti per il ripiano della sovrappeso farmaceutica pubblica rispetto al programmato;
- *copayment* percentuale, coordinato tra Stato e Regioni e bilanciato da abbattimenti/esenzioni sulla base delle condizioni sanitarie ed economiche del singolo e della sua famiglia;
- apertura al mercato della filiera distributiva;
- schemi di sensibilizzazione al *cost-containment* per i medici prescrittori;
- campagne informative di massa sul corretto utilizzo dei farmaci e sulla piena efficacia delle copie.

³² Sono i farmaci che hanno un prezzo di partenza più elevato e che maggiormente sono esposti alla competizione à la *Bertrand*.

³³ Come si è detto, non si dispone dei dati sulle scadenze brevettali e sugli accordi di commercializzazione su licenza e, di conseguenza, non si può affermare con sicurezza che tutti in non assoggettati a *reference pricing* sono *in-patent*. Tuttavia, si può ragionevolmente sostenere che la ragione, di gran lunga prevalente, dell'esclusione dal *reference pricing* risiede nella copertura brevettale ancora in corso.

³⁴ Attualmente in Italia non esistono altri strumenti regolatori di sensibilizzazione al prezzo.

³⁵ Cfr. Quaderni CERM n. 1 e 2 del 2007 (*cit.*), in particolare le parti sull'applicazione della combinazione ottimale di *copayment* percentuale e *reference pricing*. Cfr. anche le conclusioni del modello *FarmaRegio* presentato nel Quaderno CERM n. 3/067, "La spesa farmaceutica territoriale convenzionata: il modello *FarmaRegio* per l'analisi della variabilità regionale" su www.cermlab.it.

I risultati moderatamente positivi che il *reference pricing* continua annualmente ad esercitare a sei anni dalla sua introduzione (2001) lasciano intuire quali potenzialità potrebbero dischiudersi per il governo strutturale della spesa se si perfezionasse l'impianto istituzionale-regolatorio. La letteratura esaminata nella prima parte del Quaderno descrive casi in cui l'effetto più consistente del *reference pricing* viene prodotto immediatamente dopo la sua introduzione, mentre col passare del tempo le sue proprietà tendono ad affievolirsi se non sostenute, o addirittura contrastate³⁶, dagli altri elementi del contesto istituzionale-regolatorio (che possono favorire fenomeni di *brand fidelity*, sclerosi del prezzo di riferimento, diffusione di *mee too drug*, distorsione della commercializzazione delle copie economiche, eccessi di prescrizione/consumo delle quantità). In Italia, il primo consistente effetto si è verificato (cfr., per esempio, Ministero della Salute 2003), mentre adesso l'obiettivo deve essere quello di rafforzare e rendere strutturali gli stimoli *pro-concorrenziali* del *reference pricing*, all'interno di un rinnovato impianto di *governance* della spesa.

5.3 Le caratteristiche dei new enter sul mercato italiano

Le potenzialità e le criticità del *reference pricing* in Italia traspaiono anche dall'analisi dei nuovi ingressi sul mercato tra il Gennaio 2006 e il Febbraio 2007.

Tabella 14 - Tipologia di entrata tra il 2006 e il 2007

chi entra	branded	generico puro	totale
nuova combinazione	7	0	7
nuova confezione	26	12	38
nuova denominazione	6	0	6
nuovo principio attivo	6	0	6
nuovo produttore	53	152	205

Fonte: elaborazioni del CERM sul Prontuario Farmaceutico Nazionale
definizioni:

nuova combinazione = nuova combinazione di principi attivi già esistenti

nuova confezione = packaging diversi per prodotti già esistenti, immessi sul mercato dallo stesso produttore

nuova denominazione = avvio di commercializzazione sotto diverso nome di prodotti già esistenti (anche con packaging diverso), ad opera dello stesso produttore

nuovo principio attivo = immissione in mercato di principio attivo in precedenza non esistente (almeno in una delle componenti molecolari)

nuovo produttore = nuovo produttore di prodotto già esistente, dove la definizione di prodotto è quella chimica (stesso principio attivo / combinazione di principi attivi)

La Tabella 14 fa trasparire due aspetti positivi, soprattutto se la sua lettura avviene contestualmente a quella delle variazioni di prezzo (cfr. *supra*, Tabelle 11-13):

- In un anno (2006-2007), si sono presentati sul mercato 205 nuovi produttori di prodotti già esistenti³⁷, e tra questi la maggior parte (circa il 75 per cento) ha immesso sul mercato generici puri, rientrando sicuramente nel comparto degli *off-patent* assoggettati a *reference pricing*. I nuovi produttori di *branded* possono riferirsi anche a casi di commercializzazione su licenza di *in-patent*, ma ciò non toglie anche questo dato possa esser letto come un ampliamento dell'offerta di prodotti già esistenti.
- Tra *branded* (26) e generici puri (12) si sono presentate sul mercato 38 nuove confezioni di prodotti già esistenti. Correttamente, la definizione dei *cluster* adottata

³⁶ *In primis* la pratica dei tagli dei listini che, appiattendolo in maniera più o meno omogenea tutti i prezzi, riducono i differenziali di prezzo che, soprattutto in presenza di un alto grado di fedeltà al marchio, sono il catalizzatore del funzionamento del *reference pricing*.

³⁷ Uno stesso produttore che avvia la produzione di due (o più) prodotti già esistenti è contato per due (o più).

dal Legislatore nel 2001 fa riferimento a *packaging* identici, in modo tale da porre a diretto confronto prodotti che ripartiscono i costi fissi su un egual numero di unità di farmaco (*ddd* o *standard unit* che siano); questo implica che l'aumento della varietà dell'offerta sotto il profilo del *packaging* sia essenziale per il buon funzionamento del *reference pricing* e che, quindi, vada vista con favore la diversificazione per ogni tipologia di prodotto³⁸.

Affianco a questi due aspetti positivi, la stessa *Tabella 14* conferma alcune criticità di cui si è già discusso:

- In primo luogo, in mancanza di un sufficiente livello di interazione concorrenziale³⁹, la diversificazione di *packaging* può esser utilizzata come strumento per sfuggire al *cluster* di partenza e entrare in un nuovo *cluster* che permetta strategie di prezzo più vantaggiose⁴⁰. Il dato presentato supporterebbe questa tesi, se si riflette che la diversificazione è avvenuta soprattutto tra *branded* e soprattutto ad opera degli stessi produttori del *packaging* originario.
- Una medesima interpretazione può esser fornita per il dato sulle nuove combinazioni di molecole già esistenti. I nuovi ingressi, tutti di tipo *branded*, permettono di sfuggire al *cluster* di partenza dei principi attivi originari che sono ricombinati, e di entrare in uno nuovo *cluster* in condizioni di tensione concorrenziale diversa⁴¹.
- Il dato sulla nuove denominazioni, infine, è sintomatico del ricorso alla *brand proliferation* per penetrare/saturare il mercato e, nel caso di *off-patent*, contrastare l'ingresso di *competitor* à la *Bertrand*. È altrettanto sintomatico, da questo punto di vista, che il numero delle nuove denominazioni sia pari a quello nei nuovi principi attivi (i prodotti realmente innovativi⁴²).

In conclusione, la *Tabella 14* porta altre conferme di quelle "luci e ombre" con cui il *reference pricing* sta trovando applicazione in Italia, che ne condizionano il funzionamento, limitando l'interazione à la *Bertrand* nei *cluster* e/o favorendo strategie di prezzo più vantaggiose per coloro che riescono, variando *packaging* o ricombinando molecole esistenti, a passare in nuovi *cluster*.

³⁸ Al di là del *reference pricing*, la varietà di *packaging* permette di ottimizzare gli acquisti a seconda della patologia e della dimensione del nucleo familiare. È importante sia per l'efficienza che per la sostenibilità sociale della spesa.

³⁹ Sostenuto dal *copayment*, dalla prassi prescrittiva, dall'apertura a concorrenza della distribuzione, etc.; l'*agenda* di riforme sopra descritta.

⁴⁰ In alcuni casi, il nuovo *cluster* può essere addirittura a dimensione unitaria, ovvero contenete l'unico prodotto rivisto nel *packaging*.

⁴¹ Le ricombinazioni di principi attivi già esistenti possono essere importanti e portare a miglioramenti significativi della capacità curativa, meritando in alcuni casi anche la copertura brevettale. Non si sta, qui, sostenendo che la ricombinazione debba esser vista necessariamente come una strategia per eludere il *reference pricing*. Si sta sostenendo, invece, che, in mancanza di un *pricing* al lancio e di una *governance* della spesa coerenti con "ciclo di vita" dei prodotti, nonché di un *copayment* responsabilizzante rispetto al prezzo e alle quantità consumate di qualsivoglia prodotto (*in-patent* ed *off-patent*, escluso o incluso nei *cluster*), l'effetto può essere quello, tra l'altro segnalato in letteratura (cfr. *supra*, *Tabella 5*), di prediligere l'innovazione incrementale o addirittura le modifiche marginali, quanto basta per sfuggire all'applicazione del *reference pricing*.

⁴² Anche se non è possibile verificare l'esistenza di copertura brevettale per questi prodotti (non si dispone di questi dati), essi dovrebbero generalmente corrispondere ad *in-patent*.

5.4 Un'analisi econometrica del caso italiano

Per concludere questa parte del Quaderno, si presenta una stima econometrica applicata al caso italiano. Si tratta di un esercizio preliminare, che non aspira ad entrare nei dettagli dei legami di causa-effetto, ma solo a proporre alcune considerazioni su come il funzionamento del *reference pricing* in Italia si stia rispecchiando nelle relazioni che la letteratura evidenzia tra le variabili rilevanti.

Si sceglie come variabile dipendente il rapporto tra il prezzo della singola confezione a Febbraio 2007, inclusivo degli interventi (in scadenza, prolungati e nuovi) di taglio da parte dell'AIFA tra il 1° Gennaio 2006 e Febbraio 2007, e il prezzo ipotetico che si sarebbe registrato al Febbraio 2007 nel caso in cui il prezzo registrato al 1° Gennaio 2006 avesse subito variazioni imputabili esclusivamente ai tagli di prezzo. Un rapporto pari ad 1 indica che la dinamica del prezzo è determinata interamente dagli interventi dell'AIFA; quando, invece, il rapporto è inferiore all'unità, il risultato è attribuibile ad una riduzione scelta dal produttore e indipendente dal Regolatore. L'analisi considera le 4.529 confezioni presenti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale sia a Gennaio 2006 che a Febbraio 2007 (sono esclusi l'ossigeno liquido e gassoso e l'acqua per preparazioni iniettabili).

Le variabili esplicative sono le seguenti:

1. dummy per prezzo di riferimento: pari a 1 (0) se la confezione è (non è) assoggettata a *reference pricing* al 1° Gennaio 2006;
2. dummy assoggettamento a prezzo di riferimento: pari a 1 (0) se la confezione, non assoggettata al *reference pricing* al 1° Gennaio 2006, lo diviene (non lo diviene) dopo 1° Gennaio 2006;
3. scostamento dal prezzo di riferimento: rapporto tra il prezzo della confezione e il prezzo di rimborso nel *cluster* in cui la stessa confezione è inserita al 1° Gennaio 2006⁴³;
4. dummy branded: pari a 1 (0) se la confezione è *branded* (sia *in-patent* che *off-patent*);
5. dummy originator: pari a 1 (0) se la confezione è *originator* (sia *in-patent* che *off-patent*)⁴⁴;
6. numero di prodotti generici puri nel cluster chimico (ATC-5)⁴⁵: numero di prodotti generici puri all'interno del *cluster* chimico in cui rientra la confezione, valutato 1° Gennaio 2006⁴⁶;
7. numero di prodotti branded nel cluster chimico (ATC-5)⁴⁵: numero di prodotti *branded* all'interno del *cluster* chimico in cui rientra la confezione, valutato 1° Gennaio 2006⁴⁶;
8. dummy entrata nel cluster ex-lege⁴⁷: pari a 1 (0) se, tra il 1° Gennaio 2006 e Febbraio 2007, si è (non si è) verificata almeno una entrata di un nuovo produttore (non prodotto, per escludere casi di *brand proliferation*) nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico di appartenenza della confezione⁴⁸.
9. dummy entrata nel cluster chimico (ATC-5): pari a 1 (0) se, tra il 1° Gennaio 2006 e Febbraio 2007, si è (non si è) verificata almeno una entrata di un nuovo produttore in

⁴³ Nel caso in cui, al 1° Gennaio 2006, la confezione non sia assoggettata al prezzo di riferimento, il rapporto è posto pari all'unità (così per *in-patent*, per *branded* commercializzati su licenza di *originator*, etc.).

⁴⁴ In tutti i casi in cui è possibile distinguere l'*originator*. Non si introduce *dummy* per i generici puri (considerati categoria di riferimento), le cui equazioni sono individuate direttamente dagli zeri delle due *dummy* per *branded* ed *originator*.

⁴⁵ Si sono considerati *cluster* più ampi di quelli chimico-terapeutico-biologici alla base del *reference pricing*. Un miglioramento dell'esercizio potrebbe prevedere il riferimento a questi ultimi.

⁴⁶ Se la confezione è *in-patent* (*originator* o *branded* licenziatario) con brevetto sul principio attivo, non esistono generici puri nello stesso *cluster* chimico. Un miglioramento dell'esercizio potrebbe prevedere di considerare la media dei generici puri all'interno del *cluster* ATC-5 all'inizio e alla fine del periodo di osservazione.

⁴⁷ Il *cluster* chimico-terapeutico-biologico alla base del *reference pricing*.

⁴⁸ Nel caso di prodotti *in-patent*, l'ingresso (se avviene) può riguardare solo prodotti licenziatari.

altri *cluster* chimico-terapeutico-biologici (diversi da quello della confezione) appartenenti allo tesso ATC-5;

10. *dummy* ottenuta moltiplicando esplicativa n. 4 e esplicativa n. 8: pari a 1 se la confezione è *branded* e se, tra il 1° Gennaio 2006 e Febbraio 2007, si è verificata almeno una entrata di un nuovo prodotto nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico di appartenenza della stessa confezione; pari 0 zero se almeno una delle due precedenti condizioni non vale⁴⁹;
11. *dummy* ottenuta moltiplicando esplicativa n. 5 e esplicativa n. 8: pari a 1 se la confezione è *originator* e se, tra il 1° Gennaio 2006 e Febbraio 2007, si è verificata almeno una entrata di un nuovo prodotto nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico di appartenenza della stessa confezione; pari 0 zero se almeno una delle due precedenti condizioni non vale⁴⁹;
12. la costante.

Distinguendo tra generici puri, *branded* e *originator*, tenuto conto delle *dummy* le variabili dipendenti sono (cfr. Tabella 15 per la numerazione delle esplicative):

per i generici puri => 1/2, 3, 6, 7, 8, 9, 12;

per i *branded* => 1/2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12;

per gli *originator* => 1/2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12.

Tabella 15 – I risultati della stima econometrica sull'effetto del *reference pricing* e dell'ingresso di *competitor*

variabili	OLS			GLS - gerarchico		
	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)
1 <i>dummy</i> per prezzo di riferimento	0.0026 (0.0026)	0.0041 (0.0027)	0.0054* (0.0030)	-0.0026 (0.0020)	-0.0015 (0.0019)	-0.0009 (0.0020)
2 <i>dummy</i> assoggettamento a prezzo di riferimento	-0.1888** (0.0489)	-0.1852** (0.0484)	-0.1812** (0.0487)	-0.2601** (0.0077)	-0.2558** (0.0078)	-0.2554** (0.0079)
3 scostamento dal prezzo di riferimento	-0.0560** (0.0230)	-0.0541** (0.0230)	-0.0518** (0.0240)	-0.0330** (0.0032)	-0.0324** (0.0032)	-0.0337** (0.0033)
4 <i>dummy</i> <i>branded</i>	0.0112** (0.0037)	0.0112** (0.0037)	0.0137** (0.0039)	0.0061** (0.0014)	0.0059** (0.0014)	0.0085** (0.0018)
5 <i>dummy</i> <i>originator</i>	0.0137** (0.0049)	0.0136** (0.0048)	0.0170** (0.0046)	0.0090** (0.0017)	0.0087** (0.0017)	0.0098** (0.0022)
6 numero di prodotti generici puri nel <i>cluster</i> chimico (1)	0.0010** (0.0004)	0.0010** (0.0004)	0.0011** (0.0004)	0.0007 (0.0007)	0.0007 (0.0007)	0.0009 (0.0007)
7 numero di prodotti <i>branded</i> nel <i>cluster</i> chimico (1)	-0.0002 (0.0004)	-0.0001 (0.0004)	-0.0002 (0.0004)	-0.0004 (0.0006)	-0.0001 (0.0006)	-0.0002 (0.0006)
8 <i>dummy</i> entrata nel <i>cluster</i> <i>ex-lege</i>	-0.0140 (0.0110)	-0.0103 (0.0111)	-0.0090 (0.0118)	-0.0156** (0.0054)	-0.0129** (0.0054)	-0.0129** (0.0055)
9 <i>dummy</i> entrata nel <i>cluster</i> chimico		-0.0103** (0.0020)	-0.0089** (0.0018)		-0.0083** (0.0019)	-0.0075** (0.0019)
10 <i>dummy</i> moltiplicazione di esplicativa n. 4 e esplicativa n. 8			-0.0008 (0.1010)			-0.0073** (0.0029)
11 <i>dummy</i> moltiplicazione di esplicativa n. 5 e esplicativa n. 8			-0.0113 (0.0139)			0.0188** (0.0044)
12 costante	1.0459** (0.0202)	1.0478** (0.0202)	1.0428** (0.0220)	1.0308** (0.0033)	1.0321** (0.0034)	1.0325 (0.0036)
R ²	0.2323	0.2397	0.2401	0.2214	0.2288	0.2267

* *p-value* < 10%; ** *p-value* < 5%

(1) Ad inizio periodo (1° Gennaio 2007)

Fonte: elaborazioni del CERM sul Prontuario Farmaceutico Nazionale

⁴⁹ Se il principio attivo è *in-patent*, l'ingresso può avvenire solo su licenza dell'*originator*.

In particolare, l'interazione tra le *dummy* n. 4 e 8, per i *branded*, e n. 5 e 8, per gli *originator*, fa sì che l'effetto dell'ingresso di nuovi prodotti nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico divenga, per i primi, la somma dei coefficienti associati alle variabili esplicative n. 8 e 10 e, per i secondi, la somma delle variabili esplicative n. 8 e 11. Quando le *dummy* n. 10 e 11 sono nulle perché la confezione in oggetto non è né *originator* né *branded*, l'effetto dell'ingresso di nuovi prodotti nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico si riferisce a confezioni generiche pure ed è colto direttamente dalla variabile esplicative n. 8.

L'esercizio di stima è svolto secondo due modalità:

- Nella prima, si ricorre ai minimi quadrati ordinari (OLS), correggendo le stime degli *standard error* per tener conto della possibile/probabile correlazione delle osservazioni della variabile dipendente all'interno di uno stesso *cluster* chimico-terapeutico-biologico⁵⁰. L'equazione stimata è la seguente: $ratiop_{ij} = x_{ij}' \beta + u_{ij}$, dove "i" indica la confezione, "j" il *cluster* chimico-terapeutico-biologico di appartenenza, x_{ij} è il vettore delle variabili esplicative relativo alla confezione "i" appartenente al *cluster* "j", " β " il vettore dei coefficienti da stimare, u_{ij} il vettore degli errori che si suppongono distribuiti con media nulla e varianza σ^2_{ij} (senza assunzioni specifiche sulla forma della varianza).
- Nella seconda, si ricorre ai minimi quadrati generalizzati (GLS) per stimare una diversa specificazione dell'equazione: $ratiop_{ij} = x_{ij}' \beta + \alpha_j + u_{ij}$, dove α_j è un variabile stocastica che rappresenta l'insieme delle caratteristiche non osservate o non osservabili specifiche del *cluster* "j", con media nulla e varianza σ^2_{α} (senza assunzioni specifiche sulla forma della varianza). Questa specificazione alternativa è suggerita dalla struttura gerarchica del *database*, in cui le confezioni possono essere raggruppate nei *cluster* chimico-terapeutico-biologici.

Sia col primo che col secondo criterio di stima, l'esercizio è ripetuto tre volte: nella versione (a) non sono considerate le esplicative n. 9, 10 e 11; nella versione (b) non sono considerate le esplicative n. 10 e 11; nella versione (c) sono considerate tutte le esplicative (cfr. *Tabella 15*).

Prima di fornire una lettura dei risultati della stima, è necessario osservare come in tutti i casi descritti alla precedente *Tabella 15* il valore di R^2 sia basso, sempre inferiore al 25 per cento. Le due specificazioni dell'equazione non rappresentano (lo si era anticipato ad inizio di paragrafo) un modello dettagliato di relazioni funzionali, e tanti rimangono gli aspetti (istituzionali, regolatori, comportamentali) non esplicitamente presi in esame. Tuttavia, è utile analizzare il segno e la significatività delle singole variabili indipendenti sulla dinamica di prezzo, perché questo permette di verificare l'utilità del *reference pricing* e, indirettamente, delle riforme che potrebbero/dovrebbero perfezionarne il funzionamento in Italia (cfr. *supra*, capitolo 4). Inoltre, nelle analisi *cross-section* è raro ottenere R^2 elevati, e anche un risultato del 25 per cento può essere ritenuto accettabile⁵¹.

Sia nell'OLS che nel GLS l'assoggettamento al *reference pricing* al 1° Gennaio 2006 non risulta significativo nello spiegare la dinamica di prezzo 2006-2007. Questo risultato potrebbe spiegarsi col fatto che prodotti già inseriti nelle liste di trasparenza hanno già interagito à la *Bertrand* e che la competizione di prezzo ulteriore, anno per anno, si svolge in maniera più limitata e lenta. Vi si potrebbe anche riconoscere un conseguenza dei fenomeni di *brand fidelity* e sclerosi del prezzo di riferimento, diffusamente descritte dalla letteratura teorica ed empirica.

⁵⁰ Si suppone che le dinamiche di prezzo delle varie confezioni all'interno di uno stesso *cluster* siano interrelate (si influenzino a vicenda).

⁵¹ Sarebbe interessante confrontare l' R^2 ottenuto in questo esercizio con i risultati di altri esercizi di stima simili.

Il contrario avviene, infatti, per i prodotti che divengono assoggettati al prezzo di riferimento tra il Gennaio 2006 e il Febbraio 2007. Per questi, sia l'OLS che il GLS riportano un significativo effetto di riduzione dei prezzi⁵²: l'ingresso nelle liste di trasparenza obbliga a fronteggiare direttamente la concorrenza di prezzo degli equivalenti e a reagire con politiche di prezzo più basse.

Un significativo effetto di riduzione dei prezzi, sia nell'OLS che nel GLS, deriva anche dallo scostamento rispetto al livello di riferimento. Quanto maggiore è il differenziale tra il prezzo del prodotto al 1° Gennaio 2006 rispetto al livello di rimborso, tanto maggiore (in proporzione) è la riduzione di prezzo che ci si deve attendere da quello stesso prodotto nell'anno tra Gennaio 2006 e Febbraio 2007. Questo effetto è perfettamente in linea con le predizioni teoriche, che indicano i differenziali di prezzo rispetto al livello di rimborso come uno dei catalizzatori del funzionamento del *reference pricing*: il farmaco che, con un prezzo nettamente al di sopra del livello di rimborso, non si adeguasse al ribasso, rimarrebbe a maggior rischio di sostituzione.

Anche i risultati riguardanti le due dummy "branded" (n. 4) e "originator" (n. 5) sono significativi e dello stesso segno sia nell'OLS che nel GSL. La riduzione dei prezzi 2006-2007 è meno rilevante sulle confezioni *branded* e ancor meno rilevante su quelle *originator*. È una probabile manifestazione del fenomeno di *brand fidelity* (e *brand proliferation* per fidelizzare) che è più forte per l'*originator* (il primo prodotto da cui sono scaturite tutte le altre confezioni) e ugualmente presente, pur in misura inferiore, per tutti i *branded*. Anche questo effetto si colloca in linea con le predizioni teoriche.

Controverso nel segno e poco significativo è l'impatto delle due esplicative date dal numero di prodotti generici puri (n. 6) e branded (n. 7) nel cluster ATC-5 all'inizio del periodo di osservazione (1° Gennaio 2006)⁵³. Le interpretazioni possono essere due, non necessariamente alternative e anzi probabilmente compresenti:

- da un lato, non è tanto la "popolosità" iniziale dei *cluster* ad incidere sulla dinamica del successivo anno, quanto i nuovi ingressi di *competitor* (*cfr. infra*);
- dall'altro, una "popolosità" iniziale già elevata può significare, a seconda dei casi: o che si è già svolta una sufficiente interazione concorrenziale che procede più lentamente da questo momento in poi; o che la diffusione di confezioni è frutto di strategie di *brand proliferation* volte a fidelizzare/saturare il mercato rallentando la concorrenza *à la Bertrand*; oppure ancora che si è di fronte a quei fenomeni di sclerosi del prezzo di riferimento o addirittura di sua levitazione nel tempo, che la letteratura segnala possibili soprattutto in contesi in cui non esiste *copay* percentuale, i prescrittori sono poco sensibilizzati alla *cost-effectiveness*, la filiera distributrice è inefficiente e distorsiva, non c'è adeguata informazione sull'equivalenza delle copie e sull'adeguato utilizzo dei farmaci.

Infatti, se si passa ad analizzare le dummy di "entrata" di nuovi prodotti o nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico (n. 8) o in quello chimico (n. 9), l'arrivo di *new enter* risulta avere un effetto riduttivo di prezzi, sempre significativo nel GLS e, limitatamente all'entrata nel *cluster* chimico, nell'OLS. Coerentemente con le predizioni teoriche, inoltre, la riduzione è più forte nel caso di ingresso nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico, dove il grado di sostituibilità è maggiore, rispetto al *cluster* chimico⁵⁴.

⁵² Al di là di quanto imposto dai tagli dell'AIFA.

⁵³ Si riscontra significatività soltanto dell'esplicativa n. 6 (relativa ai generici puri) all'interno dell'OLS.

⁵⁴ Spesso, nelle analisi sul comparto *off-patent*, si confondono gli effetti di riduzione della spesa pubblica, maggiori nel caso di applicazione del *reference pricing* sulla base di *cluster* chimici, dagli effetti sui prezzi di mercato, generalmente maggiori con *cluster* chimico-terapeutico-biologici. Nel primo caso, infatti, i risparmi di spesa pubblica derivano non solo dalle sostituzioni nel consumo (rischiose per la salute quando non avvengono tra prodotti sufficientemente equivalenti), ma anche dallo spostamento dell'onere a carico del privato in assenza di sostituzioni; nel secondo caso,

Infine, indicazioni interessanti derivano anche dalle ultime due esplicative: quella (n. 10) che indica la maggior riduzione dei prezzi - rispetto a quanto risultante dalla precedente *dummy* di "entrata" - che ci si può attendere sui *branded* se almeno un nuovo prodotto entra nel cluster chimico-terapeutico-biologico; e quella (n. 11) che indica la maggior riduzione dei prezzi - rispetto a quanto risultante dalla precedente *dummy* di "entrata" - che ci si può attendere sugli *originator* se almeno un nuovo prodotto entra nel cluster chimico-terapeutico-biologico. Sia nell'OLS che nel GLS il segno dell'impatto dell'esplicativa n. 10 è negativo, indicando una maggiorazione della riduzione dei prezzi nel caso di confezione *branded* e ancor maggiore nel caso di confezione *originator*. Nel caso della variabile esplicativa n. 11, OLS e GLS conducono a risultati contrastanti: le stime OLS producono un coefficiente negativo, mentre le stime GLS producono un coefficiente positivo, ad indicare che i prodotti *originator* vedono diminuire il loro prezzo in misura più limitata rispetto ai prodotti *branded* e generici puri. Tuttavia, la significatività emerge solo per il GLS, dando probabilmente atto del fatto che l'inclusione della variabile stocastica che rappresenta il complesso delle variabili influenzanti la dinamica concorrenziale e non esplicitamente modellate, l' α *cluster-specific*, migliora la capacità esplicativa della stima. Per quanto riguarda i *branded*, l'effetto è in linea con quella parte della teoria che descrive come l'impatto concorrenziale dei *new enter* sia più evidente sui prodotti a prezzi più alti. Nel caso dei prodotti *originator*, il risultato può essere interpretato alla luce del fenomeno di *brand fidelity*, che permette al produttore *originator* di optare per minori variazioni della strategia di *pricing*.

In conclusione, l'esercizio econometrico conferma l'evidenza delle statistiche descritte ai paragrafi 5.2 e 5.3. Il *reference pricing* ha un effetto *pro* concorrenziale che tende a ridurre endogenamente i prezzi e in particolare quelli dei prodotti più discosti dal livello di rimborso; ma il suo funzionamento è strettamente connesso alla costante presenza (reale o potenziale, ma concretizzabile senza impedimenti) di *new competitor* indipendenti, ovvero non legati da strategie di *proliferation/fidelization* con gli *incumbent*. Uno schema di *reference pricing* ottimale sul piano formale, come quello scelto dal nostro Legislatore, se non collocato in un contesto istituzionale e regolatorio completo e organico, rischia di vedersi depotenziato, come testimoniato (a) dalla non significatività e dall'alternanza di segno della "popolosità" iniziale dei *cluster* (esplicative n. 6 e 7), (b) dalla non significatività dell'assoggettamento ad inizio periodo al *reference pricing*, e (c) dall'impatto decrescente che l'ingresso di nuovi produttori ha in termini di riduzione dei prezzi nel passaggio dai generici puri, ai *branded* e agli *originator*.

Al di là del *reference pricing* - correttamente applicato solo sugli *off-patent* - la non significatività della "popolosità" iniziale del *cluster* chimico, unitamente alla poca reattività di *branded/originator* all'ingresso di *competitor*, rimanda anche alla necessità di responsabilizzare la domanda e mantenere tensione concorrenziale nel comparto dei prodotti esclusi dalle liste di trasparenza e completamente rimborsati e, in ultimo, all'importanza di schemi di *copayment* proporzionali al prezzo, bilanciati con abbattimenti/esenzioni, e di politiche di apertura al mercato della distribuzione.

Trovano conferma le "luci e ombre" del *reference pricing* in Italia: pronto a produrre gli effetti migliori perché ben disegnato a livello normativo nazionale, ma bisognoso di essere sostenuto e coadiuvato dal contesto istituzionale-regolatorio.

invece, l'interazione à la *Bertrand* è tanto più rafforzata dal fatto che i prodotti sono equivalenti e perfettamente sostituibili (se non derivano da strategie di *proliferation* e le strategie di prezzo sono indipendenti).

PARTE IV

CONCLUSIONI
E INDICAZIONI DI *POLICY*

6. Conclusioni e indicazioni di *policy*

Il *reference pricing* è strumento di regolazione relativamente “giovane”. Nei limiti della disponibilità di dati e di riscontri sulle varie esperienze di sua applicazione a livello internazionale, la letteratura empirica conferma le indicazioni della teoria economica: lo schema ottimale è quello applicato a tutti i prodotti *off-patent*, basato su *cluster* chimico-terapeutico-biologici (equivalenza di I livello), e con prezzo di rimborso fissato al livello del prodotto più economico equivalente. Tale schema pone in diretta concorrenza tra loro soltanto prodotti a perfetta sostituibilità (copie *branded* o generiche pure di *originator* a brevetto scaduto), incentiva l’allineamento dei prezzi verso i costi minimi di produzione⁵⁵ senza mettere a rischio la salute con sostituzioni inadeguate di farmaci, e non interferisce con l’attività di R&S.

La conferma da parte della letteratura empirica non manca, tuttavia, di evidenziare criticità che possono depotenziare o addirittura distorcere il funzionamento del *reference pricing*, pur formalmente adottato nella modalità ottimale. In particolare, in presenza di fenomeni di *brand fidelity* e *brand proliferation*, l’afflusso di copie economiche a “popolare” i *cluster* può trovare ostacolo⁵⁶, e di conseguenza non generarsi e perdurarsi la necessaria interazione à la *Bertrand*. Questa situazione si presenta aggravata laddove i prescrittori non sono sensibili al *cost-containment* (o addirittura nutrono riserve sulle copie), la distribuzione può esercitare potere di mercato e convogliare al consumo i prodotti più costosi, e manca una sufficiente informazione di massa sulla pari efficacia delle copie e sul corretto uso dei farmaci.

Inoltre, in assenza di una responsabilizzazione della domanda sui prodotti *in-patent* e sugli *off-patent* con prezzo pari a quello di rimborso, le proprietà di razionalizzazione e contenimento della spesa farmaceutica pubblica, obiettivo di base del *reference pricing*, possono essere vanificate o da crescite fuori misura delle quantità (come si sta verificando in Italia da alcuni anni), o da politiche di prezzo completamente sottratte alla concorrenza (che poi obbligano ad interventi di taglio generalizzato dei listini, come in Italia da alcuni anni). L’unico strumento idoneo a responsabilizzare la domanda su queste due tipologie di prodotti, e a trasmettere stimoli concorrenziali ai produttori, è il *copayment* percentuale.

La letteratura empirica sottolinea anche come, in mancanza di un *pricing* al lancio e di una *governance* anno per anno della spesa coerenti con il “ciclo di vita” del prodotto⁵⁷, l’applicazione ottimale del *reference pricing* possa comunque generare contraccolpi sull’R&S (minori risorse complessive per gli *incumbent* che finanziano la ricerca; convenienza per gli *incumbent* a portare avanti soltanto progetti di miglioramento incrementale, quanto basta per sfuggire ai *cluster*). Per evitare questi contraccolpi, è necessario che l’allocazione delle risorse pubbliche, ottimizzata dalla responsabilizzazione della domanda e dalla promozione della concorrenza *intra* e *inter* molecola, possa essere utilizzata anche per promuovere l’innovazione e l’adeguatezza/varietà dell’offerta, secondo regole trasparenti e stabili.

L’Italia ha compiuto il passo di dotarsi, nella normativa nazionale, di uno schema di *reference pricing* coerente con le indicazioni della teoria economica. È in ritardo, però, nel rinnovare il quadro complessivo istituzionale e regolatorio in cui il *reference pricing* è inserito, e nel definire le relazioni Stato-regioni in modo tale che la funzione regolatoria non possa subirne detrimento.

⁵⁵ Relativamente agli *off-patent*, i costi dell’attività di R&S sono già stati ammortizzati e recuperati nel periodo di copertura brevettale.

⁵⁶ Viene a mancare la dimensione minima per l’ingresso sul mercato.

⁵⁷ Copia economica (brande do generica), innovatore radicale nei primi anni di vita, innovatore incrementale, *in-patent* maturo.

L'analisi del caso italiano mostra con chiarezza che, dopo il primo significativo effetto successivo alla sua introduzione, il *reference pricing* continua a svolgere le sue funzioni, ma fronteggiando alcune difficoltà.

Da un lato, i dati presentati mostrano due aspetti positivi: i prezzi dei prodotti assoggettati a *reference pricing* sono tutti diminuiti tra il 2006 e il 2007, e maggiormente nei *cluster* che hanno visto l'entrata di nuovi prodotti soprattutto se generici puri; le percentuali di allineamento al prezzo di rimborso all'interno dei *cluster* sono significativamente aumentate, nello stesso periodo, e in proporzioni crescenti passando da *originator*, a copie *branded*, a generici puri.

Dall'altro lato, la riduzione endogena dei prezzi dei prodotti assoggettati a *reference pricing* è all'incirca equivalsa a quella decisa dal Regolatore tramite i tagli di listino. Questo significa, non solo che non si è raggiunto un sufficiente grado di controllo strutturale, ma anche che tali tagli, appiattendosi i differenziali di prezzo, contrasteranno il prossimo funzionamento del *reference pricing*⁵⁸. Inoltre, i dati sull'ingresso (tra il 2006 e il 2007) di (a) nuove combinazioni di principi attivi già esistenti (tutte *branded*), (b) di nuove confezioni (*packaging*) di prodotti già esistenti ad opera dello stesso produttore (per la maggior parte *branded*) e (c) di nuove denominazioni di prodotti già esistenti ad opera dello stesso produttore (tutte *branded*)⁵⁹, anche se non necessariamente da leggersi in luce negativa⁶⁰, possono, in un contesto a bassa tensione concorrenziale, nascondere pratiche di *brand fidelization/proliferation* e di innovazione marginale volte a sfuggire ai *cluster* del *reference pricing*⁶¹.

L'esercizio econometrico, che conclude l'analisi del caso italiano, conferma "luci e ombre" del *reference pricing*. I risultati mostrano come l'assoggettamento al *reference pricing* ad inizio periodo (1° Gennaio 2006) abbia un effetto non significativo e, in alcuni casi, di segno contrario (in aumento e non in diminuzione) sulla dinamica dei prezzi (nell'anno 2006-2007). Altrettanto non significativi e contrastati nel segno sono gli effetti della numerosità iniziale dei *cluster* (sia in termini di *branded* che di generici puri). Viceversa, l'interazione à la *Bertrand* è sostenuta dall'assoggettamento *ex-novo* al *reference pricing*, dallo scostamento di prezzo rispetto al livello di rimborso, e dall'ingresso di nuovi produttori sia nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico che nel *cluster* chimico. Emergono le difficoltà del *reference pricing* a rendere perdurante e strutturale la tensione competitiva, legata ai nuovi ingressi, anno per anno, di produttori/prodotti con strategie di prezzo indipendenti. Testimonianza ne è anche il fatto che, quando i prodotti sono *branded* o a maggior ragione *originator*, la tendenza all'allineamento dei prezzi è attutita⁶² e, nel caso degli *originator*, può addirittura consistere, a fronte dell'ingresso di nuovi produttori nel *cluster* chimico-terapeutico-biologico, in scelte di minor riduzione / incremento (percentuale) dei prezzi rispetto alla reazione dei generici puri all'interno dello stesso *cluster*.

⁵⁸ Altra connessione che rende il buon funzionamento del *reference pricing* dipendente dal rinnovamento della *governance* della spesa farmaceutica pubblica.

⁵⁹ Le nuove denominazioni sono state in egual numero dei nuovi principi attivi; le nuove ricombinazioni di principi attivi già esistenti sono state più numerose dei nuovi principi attivi.

⁶⁰ Anzi, in un contesto di apertura al mercato e di responsabilizzazione individuale di tutti gli operatori lungo la filiera del farmaco, la diversificazioni di *packaging* e la ricombinazione di molecole sono da vedersi positivamente, perché ampliano l'offerta, propongono farmaci con proprietà curative migliorate/perfezionate, e rendono possibile l'ottimizzazione degli acquisti.

⁶¹ Che correttamente il Legislatore italiano ha definito anche in termini di dimensione di *packaging*.

⁶² Lo confermano sia la *Tabella 13* descrittiva delle percentuali di allineamento ai prezzi di rimborso, sia il segno dei coefficienti delle variabili esplicative "*dummy branded*" e "*dummy originator*" nella *Tabella 15*.

Dopo avere scelto lo schema migliore di *reference pricing* - applicato solo su copie perfette di *off-patent* con rimborso allineato al prezzo del più economico - il buon funzionamento di questo strumento chiama il Legislatore italiano a compiere avanzamenti nella riforma del complesso del quadro istituzionale-regolatorio che presiede alla filiera del farmaco. Se non trovano risoluzione le recenti iniziative regionali di modificare i *cluster* verso l'equivalenza chimica, se non si procede verso la responsabilizzazione di tutti gli operatori attivi lungo la filiera, se non si rinnovano i criteri di *pricing* al lancio e di *governance* annuale della spesa, le potenzialità del *reference pricing* non possono esprimersi appieno e, in alcuni casi, possono addirittura volgersi in negativo. Come nel caso di sostituzioni inadeguate indotte dai *cluster* chimici; oppure di distorsioni nell'*R&S* in assenza di meccanismi in grado di canalizzare le risorse ottimizzate dal *reference pricing* verso i prodotti innovativi, distinguendoli per grado di innovatività e per fase del "ciclo di vita. V'è poi da considerare l'esistenza di un rapporto di stretta interdipendenza tra le riforme. Ad esempio, l'efficienza e il controllo strutturale della spesa, perseguiti dal *reference pricing*, sono alla base della riforma del *pricing* al lancio e della *governance* annuale, perché concorrono sia a minimizzare gli scostamenti tra spesa programmata e spesa effettiva, sia a preservare le risorse necessarie a riconoscere prezzi di ammissione in fascia "A" più elevati per i prodotti che apportano innovazioni importanti. Ma, contemporaneamente, anche il nuovo *pricing* e la nuova *governance* sono indispensabili affinché il *reference pricing* si esprima al meglio: il miglior funzionamento riesce, infatti, quando interventi di ripiano *ex-post* della spesa hanno carattere straordinario o residuale, perché altrimenti controlli esogeni sui prezzi o sui fatturati⁶³ tendono a ridurre i differenziali nei *cluster* e "ingessano" l'interazione à la *Bertrand*; inoltre, solo quando esiste un sistema di *pricing* all'altezza delle distinzioni tra tipologie di prodotti (per livello di innovazione e fase di "ciclo di vita"), il *reference pricing* può essere considerato completamente immune da interferenze sull'*R&S* e, anzi, strumento utile a promuoverla.

In conclusione, i dati e l'evidenza empirica presentati dimostrano gli effetti che annualmente il *reference pricing* sta producendo ma, soprattutto, quelli, molto maggiori, che potenzialmente potrebbe generare se fosse inserito in un migliore quadro istituzionale-regolatorio, che lo tutelasse anche da possibili distorsioni nel passaggio dalla normativa nazionale a quella applicata dalle Regioni.

Dati ed evidenza empirica portano l'attenzione su quegli snodi critici che più volte sono stati segnalati nel corso dei lavori del CERM⁶⁴:

- applicazione del *reference pricing* chimico-terapeutico-biologico sugli *off-patent* sulla base di liste di trasparenza nazionali, senza inopportune interferenze dei Legislatori regionali;
- applicazione di uno schema di *copayment* percentuale, bilanciato con esenzioni/abbattimenti per tener conto delle condizioni economiche e sanitarie del singolo e della famiglia, in coordinamento tra Stato e Regioni⁶⁵;
- sensibilizzazione al *cost-containment* dei medici prescrittori;

⁶³ Come stabilito nel collegato fiscale al Disegno di Legge Finanziaria per il 2008. Cfr. per un commento critico "La farmaceutica territoriale nella bozza di Finanziaria-2008", Editoriale su www.cermlab.it. Cfr. anche il commento dell'AGCM, AS421 e il relativo comunicato stampa "Farmaci: il decreto fiscale rallenta la dinamica concorrenziale di mercato" (su www.agcm.it).

⁶⁴ Per una rivisitazione argomentata di tutte le criticità, si rimanda al duplice contributo che il CERM ha presentato nel corso di un gruppo di lavoro coordinato dall'Associazione Astrid (www.astrid-online.it) dedicato alle riforme della filiera del farmaco. I due contributi sono disponibili anche come Quaderni CERM n. 1 e 2 del 2007 su www.cermlab.it.

⁶⁵ Sul punto, il CERM ha anche avanzato una proposta concreta su come il coordinamento possa avvenire nel nuovo contesto federalista *in fieri*. Cfr. "Il *copayment* concordato Stato-Regioni e il principio di mutuo riconoscimento tra Regioni", Nota CERM n. 11-06, su www.cermlab.it.

- apertura alla concorrenza della distribuzione, in particolare rimuovendo la pianta organica delle farmacie e separando il diritto di accesso alla loro proprietà dal diritto di esercizio/gestione;
- diffusione di informazione di massa sulla pari efficacia delle copie e sul corretto utilizzo dei farmaci;
- rinnovamento del *pricing* al lancio (in ammissione in fascia "A") e della *governance* anno per anno della spesa in coerenza con tipologia e "ciclo di vita" dei farmaci⁶⁶.

Inserito in un programma di riforme come quello appena descritto, il *reference pricing* può divenire strumento di grande efficacia nel coordinare gli obiettivi del controllo della spesa e dell'innovatività/adequazione dell'offerta. Con un siffatto programma dovrebbe quanto prima confrontarsi l'*agenda* di politica economica.

20 Novembre 2007

⁶⁶ Anche su questo punto CERM ha avanzato una proposta concreta e percorribile, descritta nel Quaderno n. 2-07 (*cit.*).

Riferimenti bibliografici

Aronsson T., Bergman M. A., Rudholm N. (2001), *The Impact of Generic Drug Competition on Brand Name Market Shares – Evidence from Micro Data*, *Review of Industrial Organization* 19, 425–435

Bergman M. A., Rudholm N. (2001), *Potential Competition and Patent Expiration: Empirical Evidence from the Pharmaceutical Market*, The Research Institute of Industrial Economics, Umea, Sweden

Bodgan C., *The International Experience with Reference pricing - Implications for Central Eastern Europe. A case study on Romania and Poland*, mimeo

Bourgault C., Elstein E., Le Lorier J., Suissa S. (1999), *Reference-Based Pricing of Prescription Drugs: Exploring the Equivalence of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors*, *Canadian Medical Association Journal*, 161, 255-60

Brekke K.R., Konigbauer I., Straume O.R. (2006), *Reference pricing of Pharmaceuticals*, Cesifo Working Paper n. 1825

CERM – Competitività, Regolazione, Mercati: www.cermlab.it

Charles River Associates (2004), *Innovation in the pharmaceutical sector*, study undertaken for the European Commission

Commissione Spesa Farmaceutica (2003), *Relazione elaborata dalla Commissione Spesa Farmaceutica sull'identificazione dei motivi del superamento del limite della spesa farmaceutica delle Regioni ed i dati di vendita delle ditte farmaceutiche*, Senato della Repubblica

Danzon P., Liu H. (1996), *Reference pricing and Physician Drug Budgets: the German Experience in Controlling Pharmaceutical Expenditures*, The Wharton School & Department of Economics, University of Pennsylvania, mimeo

Danzon P. (2001), *Reference pricing, Theory and Evidence*, The Wharton School, University of Pennsylvania, mimeo

Danzon P., Chao L.W. (2000), *Does Regulation drive out competition in Pharmaceutical Market?* *Journal of Law and Economics*, 43, 311-357

Danzon P., Ketcham J. D., 2004, *Reference pricing of Pharmaceuticals for Medicare: Evidence from Germany, the Netherlands, and New Zealand*. *Frontiers in Health Policy Research*, 7, 1-54.

Garattini L., Ghislandi S. (2006), *Off-patent drugs in Italy. A short sighted view?*, *European Journal of Health Economics*, 7, 79-83

Ghislandi S., Krulichova I., Garattini L. (2005), *Pharmaceutical policy in Italy: towards a structural change?*, *Health Policy*, 52, 63-73.

Giuliani G., Selke G., Garattini L. (1998) *The German Experience in Reference pricing*, *Health Policy*, 44, 73-85

- Graham J. R. (2002), *The Fantasy of Reference pricing and the Promise of Choice in BC's Pharmacare*, Public Policy Sources n.66, The Fraser Institute, Canada
- Grootendorst P. V., Dolovich L, O'Brien B., Holbrook A., Levy A. (2001), *The Impact of Reference pricing Nitrates on the Use and Costs of Anti-Anginal Drugs*, Canadian Medical Association Journal, 165, 1011-1019
- Grootendorst P. V., Dolovich L. R., Holbrook A.M. et al. (2001), *The Impact of Reference pricing of Cardiovascular Drugs on Health Care Costs and Health Outcomes: Evidence from British Columbia*, Canadian Health Services Research Foundation
- Hazlet T. K., Blough D. K. (2002), *Health Services Utilization with Reference Drug Pricing of Histamine2 Receptor Antagonists in British Columbia Elderly*, Medical Care 2002, 40, 640-649
- Ioannides-Demos L., Ibrahim J. E., McNeil J. (2002) *Reference-Based Pricing Schemes Effect on Pharmaceutical Expenditure, Resource Utilisation and Health Outcomes*, Pharmacoeconomics, 9, 577-591
- Kanavos P., Reinhardt U. (2003), *Reference pricing For Drugs: Is It Compatible With U.S. Health Care?*, Health Affairs, 22, 16-30.
- Lopez-Casasnovas G., Puig-Junoy J. (2000), *Review of the Literature on Reference pricing*, Health Policy, 54, 87-123
- Maassen B. M. (1996), *Reimbursement of Medicinal Products: the German Reference Price System – Law, Administrative Practice and Economics*, Centre for the New Europe, Zellik, Belgium
- Merino-Castelló A. (2003), *Impact of the reference price system on the pharmaceutical market: a theoretical approach*, Working Paper N. 524, Universitat Pompeu Fabra
- Mestre-Ferrandiz, J., 2001, *The Reference pricing: The Spanish Way*. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Moreno-Torres I., J. Puig-Junoy, Borrel-Arquè J. R. (20'07), *Generic entry into regulated pharmaceutical market*, CRES working paper, Universitat Pompeu Fabra, Barcellona
- Mossialos E., Brogan D., Walley, T. (2006) *Pharmaceutical Pricing in Europe: Weighing up the options*, International Security Review, 59, 3- 25
- Ministero della Sanità (2001), *L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto nazionale anno 2000*, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza
- Mullens A. (1998), *Reference-based pricing: Will other provinces follow the BC lead?*, Canadian Medical Association Journal, 158, 239-241
- Narine L., Senathirajah M., Smith T. (2001), *An Assessment of Impact of Reference-Based Pricing Policies on the H2 Antagonist Market in British Columbia*, Journal of Research in Pharmaceutical Economics, 11, 63-78
- NERA (1998), *Policy Relating to Generic Medicines in the OECD*, National Economic Research Associates, London

- Nilsson J., Melander A. (2000), *Use of generic drugs and effects of the reference pricing system in Sweden*, Drug Information Journal, 34, 1195-1200
- Nink K., Schröder H. (2001), *Der Arzneimittelmarkt in der BDR*, in Schwabe U. and Paffrath D. (eds.) *Arzneiverordnungs-Report 2001*, Berlin, Springer
- OSMED (2006), *L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto Nazionale, anno 2005*
- Pavcnik N. (2002), *Do pharmaceutical prices respond to potential patient out-of-pocket expenses?*, RAND Journal of Economics 33, 469-487
- Petkantchin V. (2006), *Economic effects of Germany's reference pricing policy for drugs*, Institut économique Molinari, Brussels
- Puig-Junoy J. (2004), *Incentives and pharmaceutical reimbursement reforms in Spain*, Health Policy, 67, 149-165
- Puig-Junoy J. (2005), *The Impact of Generic Reference pricing Interventions in the Statin Market*, Univerisitat Pompeu Fabra
- Sheridan D., Attridge J. (2006), *The Impact of Therapeutic Reference pricing on Innovation in Cardiovascular Medicine*, Pharmacoeconomics, 24, 35-54
- Schneeweiss S., Walker A. M., Glynn R. J., Maclure M. et al. (2002), *Outcomes of Reference pricing for Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors*, New England Journal of Medicine, 346, 822-829
- Simoens S., De Coster S. et al. (2006), *Sustaining Generic Medicine Markets in Europe*, Katholieke Universiteit Leuven Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics
- Schreyogg J., Busse R. (2004), *Physician Drug Budget in Germany: Effects on Prescription Behaviour*, University of Berlin
- Thomas M., Mann J., Williams S. (1998), *The Impact of Reference pricing on Clinical Lipid Control*, New Zealand Medical Journal, 111, 292-294
- Woodfield A., Fountain J., Borren P. (1997), *Money & Medicines. An Economic Analysis of Reference pricing and Related Public Sector Cost-Containment Systems for Pharmaceuticals with Special Reference to New Zealand*, Merck Sharp & Dome, New Zealand
- Zammit-Lucia J., Dasgupta R. (1995), *Reference pricing. The European Experience*, Health Policy Review Paper
- Zweifel P., Crivelli L. (1996), *Price regulation of drugs: Lessons from Germany*, Journal of Regulatory Economics, 10, 257-273

CERM - *Competitività, Regolazione, Mercati*
Via G. Poli n. 29
00187 ROMA, Italy
Tel.: 06 - 69.19.09.42
Fax: 06 - 69.78.87.75
www.cermlab.it
cermlab@cermlab.it

Competitività
Regolazione
Mercati

CERM

CERM pubblica

Note, Quaderni e Rapporti



nell'ambito delle Aree Tematiche:

FR - *Finanza Pubblica & Riforme* | **LR** - *Liberalizzazioni & Regolazione* | **IP** - *Innovazione & Produttività*