

## Itália – estudo de caso sobre precificação e reembolso de medicamentos

Valdete Aparecida de MELO<sup>1</sup> , Bruna de Oliveira ASCEF<sup>2</sup> , Fabrizio GIANFRATE<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED); Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Brasília, Brasil; <sup>2</sup>Programa de Saúde Coletiva, Universidade de São Paulo. São Paulo, Brazil; <sup>3</sup>Universidade de Roma. Roma, Itália

Autor Correspondente: Melo, VA , valdete.farm@hotmail.com

### Resumo

O Serviço Sanitário Nacional (*Servizio Sanitario Nazionale*, SSN) na Itália está estruturado em níveis abrangentes de saúde coletiva como a prevenção, assistência para cura e reabilitação e assistência farmacêutica, com o objetivo primordial de garantir acesso universal a todos os cidadãos italianos em condições de igualdade e prestação equitativa de serviços de saúde. A Itália foi usada como um estudo de caso para análise do sistema de saúde, da regulação econômica e reembolso de medicamentos. A Agência Italiana de Medicamentos (*Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA) é responsável pela regulação sanitária relacionada à eficácia, segurança e qualidade, assim como pela análise de preço e negociações para reembolso dos medicamentos pelo SSN. Entre os diversos critérios de negociação definidos em legislação específica, os biossimilares e genéricos entram no mercado italiano com um deságio de 20%, no mínimo, em relação ao medicamento referência. A revisão de preços ocorre em períodos pré-definidos e em situações de novas evidências de eficácia e segurança decorrentes da farmacovigilância, ou por solicitação de alterações nas indicações terapêuticas e/ou posologia. O monitoramento e análise do consumo e das despesas farmacêuticas contribuem para o planejamento das intervenções das políticas de saúde pois permitem identificar prontamente fenômenos emergentes, enquadrar comportamentos prescritivos e verificar a eficácia das intervenções regulatórias em nível regional e nacional. As análises de eficácia, segurança e custo-efetividade ocorrem de maneira previa à introdução de cada medicamento no mercado italiano, e contínua para manutenção da comercialização; esse processo configura a avaliação de tecnologias em saúde devido a permanente investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização do produto, além de permitir o controle das despesas e análise de custos evitáveis.

**Palavras-chave:** preço de medicamento; avaliação de tecnologias em saúde; mecanismos de reembolso; planos de sistemas de saúde; cobertura universal do seguro de saúde.

## Italy – a study case of medicines pricing and reimbursement

### Abstract

The Italian National Health Service (*Servizio Sanitario Nazionale*, SSN) is structured at comprehensive levels such as collective prevention and public health, cure and rehabilitation assistance, and pharmaceutical services, with the primary objective of guaranteeing universal access of all Italian citizens, on equal terms, to equitable provision of health services. Italy was used as a case study to explore their healthcare system and their economic regulation and reimbursement of pharmaceuticals. The Italian Medicines Agency (*Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA) is responsible for regulation related to efficacy, safety and quality, pricing and negotiations for reimbursement of medicines. Among the various negotiation criteria defined in specific legislation, biosimilars and generics enter the Italian market with a discount of at least 20% to the reference medicine. Price review occurs in a periodical basis and upon the emergence of new evidence of efficacy and safety arising from pharmacovigilance or upon request of changes in the therapeutic indications and/or dosage. In addition, conducting the monitoring and analysis of pharmaceutical consumption and expenditure contributes for planning health policy interventions, since it allows for prompt identification of emerging phenomena, framing prescription behaviours, and verifying the effectiveness of regulatory interventions at regional and national levels. Efficacy, safety, and cost-effectiveness analyses are conducted before the introduction of the medicines in the Italian market. It continues to be performed when the drug is on the market with health technologies assessment, constituting a process of permanent investigation of the clinical, economic and social consequences of the medicine's utilisation. In addition, it allows controlling expenses and identifying avoidable costs.

**Keywords:** drug price; health technology assessment; reimbursement mechanisms; health systems plan; universal health insurance.



## Introdução

A Itália contava com uma população aproximada de 59,6 milhões de habitantes em 2020, o que correspondia a 13,3% do total de habitantes dos 27 países membros da União Europeia. Atualmente a maior parte da população se concentra na faixa etária de 40-59 anos, mas com uma tendência de ampliação para a faixa dos 79 anos até 2040, e uma expectativa de vida ao nascer em ascendência, sendo que em 2019 era de aproximadamente 85,4 anos para as mulheres e 81,1 anos para os homens. A taxa de natalidade e mortalidade em 2019, por mil habitantes, era da ordem de 7,0 e 10,6, respectivamente<sup>1-3</sup>.

Por ocasião da pandemia de covid-19, entre os meses de março a dezembro de 2020 ocorreram 108.178 mortes a mais do que a média do mesmo período entre os anos 2015-2019, ou seja, um excesso de 21%. Os meses de janeiro e fevereiro não foram considerados nesse cálculo devido os primeiros registros de testes positivos para covid-19 datarem da última semana de fevereiro e porque a mortalidade nesses dois meses, em 2020, foi menor em relação à média registrada entre 2015-2019. O aumento dos óbitos da população de 80 anos e mais explica 76,3% do excesso de mortalidade geral. A faixa etária de 65-79 anos explica outros 20% do excesso de mortes em relação à média dos anos 2015-2019<sup>1</sup>.

Em termos econômicos a Itália era o quinto país, entre os 37 que compõem a Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento – OECD, com relação ao Produto Interno Bruto – PIB (*gross domestic product* – GDP), no ano de 2019. Entre 2018 e 2019 houve um crescimento de 0,6 pontos percentuais, passando de 41,9% para 42,4%<sup>2</sup>. Contudo, no ano de 2020 devido múltiplos fatores, inclusive relacionados à pandemia do covid-19, a soma de tudo o que a Itália produziu foi 8,9% menor do que o observado em 2019. O GDP per capita em 2019 foi € 27.818<sup>4</sup>. Ou seja, a variação do GDP da Itália no ano de 2020 foi negativa em 8,9%, mas com projeção de aumento de 4,1 em 2021 e 4,0 em 2022<sup>3,5</sup>.

Entre os diversos indicadores que demonstram a interface entre economia e saúde, os gastos com saúde *per capita* e como proporção do GDP resumem a disponibilidade geral de recursos. Vale salientar que a suficiência de recursos de saúde não se traduz automaticamente em melhores resultados de saúde, mas sim a eficácia dos gastos. Nesse sentido, os investimentos em qualidade do atendimento, em acesso aos serviços de saúde e contratação de profissionais de saúde, assim como na educação continuada dos mesmos, podem se traduzir em um bom desempenho do país quando essas dimensões se associam com alguma variável ou desfecho de interesse, como por exemplo, aumento da expectativa de vida, ou mortes evitáveis (preveníveis ou tratáveis)<sup>6</sup>.

Em 2020, os gastos com saúde per capita, público e privado, foram € 2.690,50 (US\$ 3.819,4 Paridade do Poder de Compra – PPP), representando 9,7% do PIB. Os gastos públicos com saúde correspondem a 76,3% do total dos gastos com saúde. Os gastos farmacêuticos per capita foram € 348, sendo que 76,5% foram gastos públicos do total de gastos farmacêuticos<sup>4</sup>. O país se destacou por alcançar uma das menores taxas de mortalidade evitável, estar com uma taxa de expectativa de vida ao nascer em ascensão, e ainda apresentar uma das maiores taxas de sobrevida para câncer de mama<sup>6</sup>.

Nesse contexto, é importante lembrar que por entre a engrenagem que movimenta os serviços de saúde perpassam os parâmetros de estruturação técnica, econômica e legal.

Um estudo de caso sobre a estrutura técnica, econômica e legal do sistema de saúde italiano foi realizado com foco na regulação econômica e reembolso de medicamentos.

## Caracterização do Serviço Sanitário Nacional na Itália

O Serviço Sanitário Nacional – SSN (*Servizio Sanitario Nazionale*) foi instituído na Itália em 1978, por meio da Lei nº 833, pautada na Constituição da República Italiana. Algumas características do SSN são semelhantes ao Brasil, como o sistema descentralizado e compartilhado entre Estado, regiões, municípios e empresas, quanto a estrutura e programação sanitária do SSN; também os valores fundamentais como a universalidade, igualdade e equidade, e o objetivo primordial da estrutura organizacional em garantir a todos os cidadãos italianos, em condições de igualdade, a prestação equitativa de serviços de saúde<sup>7</sup>.

A rede de oferta de serviços à saúde está organizada segundo a sua natureza, em pública e privada, e estruturada por tipo de cuidado de saúde: serviço primário, hospitalar, ambulatorial especializado, residencial e semi-residencial, reabilitação e outros tipos de assistência. A distribuição dessas estruturas de assistência vem mudando ao longo dos anos e uma análise realizada entre 2016-2019 evidenciou um decréscimo de 1,4% nas estruturas de cobertura pública e 1% nas estruturas de creditação privada. Nos cuidados ambulatoriais especializados, foi observada uma redução de 1,3% na estrutura pública e aumento de 0,1% na rede privada. No âmbito da assistência para reabilitação, houve um aumento de 0,1% da estrutura pública e 1,2% da privada<sup>8</sup>.

No ano de 2019 a assistência hospitalar e outros tipos de assistência eram maioria de natureza pública com 51,9% e 87,0%, respectivamente. Com predominância de estruturas privadas estavam a assistência especializada (60,4%), a assistência residencial (83,2%) e semi-residencial (71,1%), assim como assistência para reabilitação (78,4%)<sup>8</sup>. Em março de 2019 existiam 19.331 farmácias comunitárias (17.656 privadas e 1.675 públicas). Em 2021 os membros da indústria farmacêutica informaram que havia 200 empresas, entre italianas e companhias estrangeiras<sup>4</sup>.

O meio pelo qual o cidadão italiano tem acesso aos serviços de saúde, assim como realiza um percurso entre as diferentes estruturas assistenciais e pode ser inserido em um atendimento sócio sanitário integrado, é coordenado e validado por um médico generalista ou pediatra conveniado ao SSN<sup>8</sup>.

De maneira a atender os três grandes níveis estruturais do SSN, existem princípios organizativos básicos e uma programação sanitária. Os níveis essenciais de assistência – LEA (*i Livelli Essenziali di Assistenza*) correspondem às atuações e serviços que o SSN é obrigado a prestar a todos os cidadãos, gratuitamente ou mediante o pagamento de uma taxa de participação (*ticket*), com recursos públicos arrecadados com os impostos. Em 2017 foi publicado um novo Decreto – DPCM (*Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri*) com atualizações das atividades, serviços e benefícios garantidos aos cidadãos italianos com os recursos públicos colocados à disposição do SSN. Foi redefinido e atualizado o elenco de doenças raras e de doenças crônicas e incapacitantes que dão direito à isenção do *ticket*, a nomenclatura das especialidades ambulatoriais e de assistência protética, introduzindo serviços tecnologicamente avançados e excluindo serviços obsoletos. Em adição, a cada região é permitido garantir serviços e atividades diversas dos incluídos no LEA, desde que com recursos próprios<sup>7,9,10</sup>.

## Serviços farmacêuticos e oferta de medicamentos no SSN

No âmbito dos serviços ofertados pelo SSN, a assistência farmacêutica representa o mais susceptível de alteração por depender estritamente das disposições ditadas pelas diversas legislações financeiras que se pautam no monitoramento do fluxo de distribuição, prescrição e aquisição de medicamentos<sup>8,11</sup>.

O OsMed (*Osservatorio sull'impiego dei Medicinali*) é uma estrutura de referência oficial da AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) que tem, entre outras atividades, monitorar de maneira sistemática e contínua os fluxos informativos de distribuição, prescrição e aquisição de medicamentos. Cada ente que integra a estrutura do SSN tem acesso a uma plataforma eletrônica na qual são registradas todas as movimentações relacionadas aos medicamentos<sup>11</sup>. A gestão da plataforma eletrônica de cadastro articula-se por meio de uma rede que reúne cerca de 3.500 estruturas de saúde, 52 gestores regionais, 963 diretores de saúde, 32.857 médicos e 2.318 farmacêuticos. Essa rede permite regular a organização da assistência farmacêutica em todo o território<sup>12</sup>.

A cada início de ano é publicado na página eletrônica da AIFA os valores das despesas do SSN registrados nos três anos anteriores através do fluxo do OsMed para as despesas farmacêuticas acordadas e para o fluxo de rastreabilidade do medicamento para distribuição direta e para despesas hospitalares, para as moléculas que expiram a patente no ano corrente e nos dois anos civis seguintes, indicadas na lista publicada pelo Ministério do Desenvolvimento Econômico. A transparência fornecida por meio dessa publicação ampara as empresas que pretendem solicitar a entrada de medicamentos no mercado italiano, como por exemplo, a entrada dos genéricos e dos biossimilares que está condicionada ao prazo de validade da proteção patentária dos medicamentos referência. Além disso, as informações econômicas fornecidas nessa publicação servem de base para o modelo de precificação com referenciamento interno<sup>11-13</sup>.

Todos os medicamentos que recebem autorização para entrada no mercado italiano são distribuídos em três grandes listas, ou classes, que os distinguem quanto a serem reembolsáveis pelo SSN ou serem pagos inteiramente pelo paciente. O elenco de medicamentos reembolsáveis está dividido em lista A e H, e devem ser prescritos unicamente pelo princípio ativo, conforme legislação atual em vigor. No entanto, algumas regiões do país possuem regulamentos próprios que orientam para uma divisão de custos desses produtos com o cidadão. Na lista C estão os medicamentos não reembolsáveis, contudo, o reembolso está previsto para titulares de pensão vitalícia de guerra que apresente atestado médico alegando a comprovada utilidade terapêutica de medicamentos disponíveis nessa lista<sup>12,14,15</sup>.

**Lista A** inclui os medicamentos essenciais, geralmente para doenças crônicas. Nessa lista estão elencados medicamentos presentes na lista de transparência AIFA, assim como medicamentos cobertos por patente e aqueles que, mesmo sem proteção de patente, não está prevista a substituição. Além disso, alguns medicamentos estão sujeitos a restrições de prescrição, ou seja, podem ser prescritos na lista A apenas para pacientes que sofrem de determinadas patologias, caso contrário, devem ser considerados na lista C<sup>12,14,15</sup>.

**Lista H** inclui os medicamentos de uso exclusivo hospitalar, ou que podem ser distribuídos em unidades de saúde especializadas<sup>12,14,15</sup>.

**Lista C** engloba os medicamentos utilizados para doenças menores e são considerados não essenciais. Essa lista está dividida entre os medicamentos com, e sem, obrigatoriedade de prescrição médica.

Por sua vez, os medicamentos sem obrigatoriedade de prescrição médica estão subdivididos entre os que não são autorizados fazer publicidade e aqueles que podem realizar publicidade (lista C-bis)<sup>12,14,15</sup>.

Conforme a estruturação da assistência farmacêutica dentro do SSN, e por meio do monitoramento realizado, foi possível identificar em 2019 a prescrição de 564.109.389 receitas de medicamentos, com um valor total aproximado de nove bilhões de euros, e um custo médio por receita de 15,06 euros. O custo médio por receita é altamente variável no território nacional, a depender das características demográficas, geomorfológicas e epidemiológicas regionais, o que fez variar de um mínimo de 11,94 a um máximo de 20,51 euros<sup>8</sup>.

O monitoramento e análise do consumo e das despesas farmacêuticas é o instrumento necessário para o planejamento das intervenções das políticas de saúde, pois permite identificar prontamente fenômenos emergentes, enquadrar comportamentos prescritivos e verificar a eficácia das intervenções regulatórias em nível regional e nacional<sup>11</sup>.

## Mercado farmacêutico

No ano de 2019, o mercado farmacêutico correspondia a 34 milhões de euros. Os gastos farmacêuticos correspondiam a 19,2% dos gastos em saúde na Itália. Em 2020 havia 19.160 apresentações de medicamentos autorizados no mercado, incluindo diferentes formas e dosagens farmacêuticas. Na lista de reembolso para pacientes ambulatoriais havia 11.845 medicamentos, incluindo diferentes formas e dosagens farmacêuticas. No mesmo ano, o mercado de genéricos correspondia a 14,5% em valor (seguimento de reembolso) e 22,46% em volume (setor ambulatorial)<sup>4</sup>.

## Regulação do mercado farmacêutico: registro, precificação e reembolso de medicamentos

A AIFA é responsável pela autorização para entrada no mercado, precificação, reembolso e farmacovigilância. Para o processo decisório de precificação e reembolso a AIFA é amparada por dois comitês consultivos: Comitê de Preço e Reembolso (*Comitato Prezzi e Rimborso*, CPR) e Comissão Técnica Científica (*Commissione Tecnico Scientifica*, CTS). Relatórios de Avaliação de Tecnologias em Saúde (*Health Technology Assessment*, HTA) são elaborados por técnicos com expertise, e avaliados por ambos os comitês consultivos antes da decisão final de preço e reembolso<sup>4</sup>.

## Registro

O processo de registro de medicamentos, ou autorização para entrada no mercado da União Europeia – UE, pode ocorrer por três diferentes vias. Essa análise se pauta especificamente nas condições de qualidade, segurança e eficácia de cada medicamento<sup>16-18</sup>.

O procedimento centralizado é baseado em uma avaliação técnico-científica única na UE, realizada pela EMA (*European Medicine Agency*) após a solicitação da empresa interessada. Os registros obrigatórios por essa via englobam os medicamentos para doenças raras e a quase totalidade das novas moléculas. O procedimento descentralizado ocorre quando a empresa pede a autorização simultânea de um medicamento em mais de um Estado Membro, caso este ainda não tenha sido autorizado em



qualquer país da UE. A terceira via possível é pelo procedimento de reconhecimento mútuo, que ocorre quando o medicamento está autorizado em algum dos países da UE e a empresa pede autorização em outros países. Esse processo requer a confiança nas avaliações científicas realizadas por outros Estados Membros. Contudo, a EMA pode arbitrar em questões que, obrigatória ou facultativamente, lhe sejam referenciadas no âmbito dos procedimentos de avaliação e autorização de medicamentos<sup>17,18</sup>.

Uma vez concedida a aprovação do registro, as decisões relativas aos preços e reembolsos são tomadas a nível de cada Estado Membro e dependem da submissão de pedido da empresa. No âmbito dessas análises, são considerados, fundamentalmente, o valor terapêutico acrescentado e relação de custo-efetividade de cada medicamento no contexto do sistema nacional de saúde do país em causa<sup>17,18</sup>.

## Precificação

Para que um medicamento seja comercializado na Itália, é essencial que já tenha registro válido e que a empresa submeta um pedido de análise à AIFA, solicitando preço e classificação dentro das listas de reembolso<sup>15</sup>. A precificação e negociação nos casos de medicamentos sujeitos à reembolso ocorrem simultaneamente e não defere entre o paciente ambulatorial e hospitalar<sup>4,19</sup>. O CTS avalia o relatório de HTA e expressa opinião sobre a possível inovação, benefício terapêutico (figura 1) e o local da terapia na medicina, assim como classifica elas na lista de reembolso<sup>4</sup>.

**Figura 1.** Critérios para definição da necessidade terapêutica e valor terapêutico

Nesse contexto, os estudos de segurança e eficácia são considerados, tanto quanto a qualidade da evidência para esse material.

### 1. Necessidade terapêutica

- A eficácia e segurança do medicamento são revisadas em relação a outros medicamentos disponíveis no mercado para a mesma patologia e população.

### 2. Valor terapêutico

- É determinado pela magnitude do benefício clínico quando comparado com alternativas disponíveis, baseados em desfechos clinicamente reconhecidos, relevantes e validados para a patologia em questão.

- É definido como: máximo, importante, moderado, escasso e ausente.

### 3. Qualidade da evidência

- Os estudos científicos apresentados pela empresa são revisados de acordo com o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), método que permite classificar a qualidade da evidência como alta, moderada, baixa ou muito baixa.

\* Nesse sentido, a pontuação obtida para cada elemento básico avaliado permite classificar o produto da seguinte forma: inovação condicional (ou potencial) inovadora ou não inovadora<sup>20-22</sup>.

\* Esse tipo de análise é utilizado para todas as solicitações ou todas as categorias apresentadas pela empresa, seja um medicamento órfão, ou uma sugestão de inovação devido ao acréscimo de indicação ou alteração de dosagem<sup>23</sup>.

Novos critérios para precificação e reembolso começaram a ser aplicados em 2021 após a publicação de Decreto, seguindo a Resolução da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre “melhorar a transparência do mercado de medicamentos, vacinas e outros produtos para saúde”. Algumas mudanças foram: o titular do registro do medicamento (*Marketing Authorisation*

*Holder*, MAH) tem de apresentar a documentação sobre o valor terapêutico acrescentado e fornecer informações sobre o consumo previsto e o *status* de reembolso em outros países<sup>4</sup>.

O referenciamento externo de preços (External Reference Price, ERP) é usado como dado suplementar e a Itália considera os preços de 24 países europeus como guia de negociação para precificação e reembolso<sup>4</sup>. Informações adicionais, como volume de vendas e disponibilidade do produto para o SSN que podem ser alcançadas no segmento específico em até 24 meses subsequentes, podem ser exigidas<sup>20</sup>. Em outras palavras, a precificação de medicamentos na Itália leva em consideração a precificação de referência interna e externa<sup>21</sup>. Medicamentos genéricos e biosimilares entram no mercado italiano com um preço pelo menos 20% menor que o aplicado para o originador<sup>4</sup>.

A autorização para introdução do medicamento no mercado italiano, ou autorização de inclusão de extensão de indicação terapêutica, é um sinal de que o produto será monitorado quanto às prescrições e dispensações em nível do SSN, e terá a eficácia e segurança reavaliadas continuamente para efeitos de renegociação com o objetivo de controle das despesas e análise de custos evitáveis<sup>12</sup>.

A AIFA realiza a fiscalização dos medicamentos prescritos não reembolsados verificando o cumprimento de duas condições: o preço dos medicamentos, que pode ser aumentado a cada dois anos, somente em anos ímpares, e esse aumento não pode ultrapassar a inflação prevista<sup>15</sup>. Quanto aos medicamentos não sujeitos a receita médica não reembolsados, a empresa é obrigada a comunicar à AIFA as variações dos preços devido à distribuição<sup>4</sup>.

Em 2012 foi estabelecida uma exceção para comercialização de medicamentos, daqueles com relevância terapêutica e social excepcional, ou exclusivos para uso hospitalar. Após a autorização do registro e durante o período de avaliação e decisão de preço e reembolso, os medicamentos são classificados na Lista Cnn (Lista C-não negociada) até que os resultados das análises sejam publicados. Durante este período, os medicamentos não são reembolsáveis. No entanto, a empresa deve informar à AIFA os preços de saída da fábrica e de venda ao varejo destes medicamentos, além da data de entrada no mercado, antes do início da comercialização; esses requisitos também se aplicam aos medicamentos de importação paralela<sup>15,19</sup>.

O preço máximo ao consumidor (preço de varejo) compreende o preço de saída da fábrica, acrescido do Imposto sobre o Valor Agregado (VAT) e de alíquotas e margens que variam de acordo com o canal de distribuição e são estabelecidas em legislações específicas<sup>4,22</sup>.

Na regulamentação italiana não há definição para inovação de um medicamento, ou seja, não há relação entre preço e valor de reembolso com status de inovação<sup>4</sup>.

## Reembolso

Os medicamentos passíveis de serem reembolsáveis são aqueles utilizados para patologias graves, crônicas e agudas, considerados essenciais para garantir os tratamentos previstos nos níveis essenciais de cuidados de saúde, seja em nível ambulatorial ou hospitalar<sup>14,23</sup>. Os medicamentos são inseridos na lista positiva (*Prontuario Farmaceutico Nazionale*, PFN) se eles são considerados reembolsáveis, sendo os ambulatoriais na Lista A e para uso hospitalar na Lista H. Os medicamentos isentos de prescrição geralmente não são reembolsáveis<sup>4</sup>.

Os preços de reembolso pelo SSN são determinados por meio de negociação entre o CPR e os fabricantes. Os critérios de negociação

consideram estudos farmacoeconômicos, bem como a qualidade da evidência para este material (figura 2) e critérios de mercado como: o preço de reembolso nos países da União Europeia (se existir), os preços de outros produtos elegíveis para reembolso e que fazem parte do portfólio da empresa mas não foram objeto de negociação, além da eficácia comparada em relação a outros produtos já comercializados para a mesma condição clínica. Caso a eficácia do produto seja equivalente a produtos já comercializados para a mesma indicação, o preço negociado deve considerar os preços já negociados, ponderados pelos dados de consumo presumido, tendência histórica da terapêutica do medicamento, complementados pelos efeitos das estimativas epidemiológicas e/ou previsões; este critério baseia-se no efeito substituição de mercado<sup>24</sup>.

**Figura 2.** Critérios para definição do reembolso

Para realizar uma análise comparativa e crítica com os estudos enviados pela empresa, são realizados os seguintes procedimentos:

1. busca de evidências para identificar estudos publicados de análise de impacto farmacoeconômico e orçamentário relacionados ao contexto nacional ou internacional;
2. identificação das recomendações e decisões tomadas por outros países em relação ao medicamento em questão;
3. análise de custo do tratamento em relação a outras alternativas terapêuticas<sup>24</sup>.

A qualidade da evidência:

- os estudos científicos apresentados pela empresa são revisados de acordo com as recomendações da ISPOR (*International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) quanto à qualidade e robustez dos estudos.

\* Para reembolso é possível aceder a tratamento com um medicamento regularmente no mercado mas por indicação diferente daquela para a qual foi autorizado (Lei 94/98 art.3, § 2º - ex *Lei Di Bella*), mesmo na presença de alternativas terapêuticas regularmente autorizadas. Neste caso, porém, a terapia é de responsabilidade do paciente ou da empresa de saúde em caso de internação. Todas essas vias de acesso antecipado ocorrem sob a responsabilidade do médico prescritor<sup>25</sup>.

\* Vale destacar que é necessário um formato aberto e editável dos estudos de análise farmacoeconômica e de impacto orçamentário para medicamentos órfãos, novas moléculas, extensão de indicação ou alteração de dosagem, alteração de dosagem unitária e renegociação de preços<sup>12,26</sup>.

O preço negociado e acordado representa o preço máximo de transferência do SSN para hospitais locais e autoridades de saúde. Um desconto confidencial geralmente é negociado entre a AIFA e o fabricante. Com base neste preço líquido, cada organismo pode negociar descontos comerciais, aplicando os seus procedimentos<sup>24</sup>.

Em caso de não obtenção de acordo sobre o preço do medicamento, ou de exclusão de medicamento anteriormente disponibilizado pelo SSN, o medicamento é incluído na Classe C e a comunicação à população e aos profissionais de saúde ocorrerá por meio de boletim do Ministério da Saúde e por outros meios apropriados<sup>19,24</sup>.

Para reembolso existem negociações de preços regionais que levam em consideração o volume de vendas esperado e o gasto médio anual do SSN com todos os comparadores com preços regulados. A negociação de preços por licitação pode permitir desconto de 99%<sup>15,16,19,25-27</sup>.

Entre 2017 e 2021, houve variação no número de dossiês analisados pela AIFA em relação ao tipo de negociação. Para os dossiês com extensão de indicações e medicamentos órfãos houve um aumento na quantidade analisada, de 24,3% para 34,5% e de 42,1% para 100%, respectivamente. Para os dossiês com novos medicamentos ativos houve redução, passando de 72,7% para 48,8%<sup>28</sup>.

## Revisão de preço

A revisão dos preços negociados pode ocorrer a qualquer momento, seja por novas evidências de eficácia e segurança oriundas do sistema de farmacovigilância ou mediante solicitação de alterações nas indicações terapêuticas e/ou posologia. Portanto, os benefícios da classificação de reembolso poderão ser alterados e, conseqüentemente, será iniciada uma nova negociação de preços e condições de reembolso<sup>20-22,24</sup>.

O prazo legal estabelecido para revisão de preços é por padrão de 24 meses, 36 meses para medicamentos inovadores e 18 meses para medicamentos condicionalmente (ou potencialmente) inovadores<sup>20-22,24</sup>.

Cabe destacar que o Decreto Balduzzi estabeleceu a obrigatoriedade da revisão de preços de todos os produtos da lista de reembolsáveis por meio de uma reorganização e equalização de preços de acordo com as indicações e classes terapêuticas, separando medicamentos protegidos e não protegidos por patente. O objetivo deste Decreto foi reduzir as despesas do SSN por meio de renegociações com empresas e por meio da aplicação seletiva de reduções de preços<sup>29</sup>.

As análises de eficácia, segurança, impacto orçamentário e custo-benefício ocorrem antes da introdução do medicamento no mercado italiano. O monitoramento contínuo é realizado enquanto o medicamento está no mercado, por meio de HTA, para investigar as consequências clínicas, econômicas e sociais do uso do produto<sup>30</sup>.

## Conclusão

A estrutura organizacional dos sistemas de saúde no Brasil e na Itália são semelhantes, pois tanto a base legal quanto os valores fundamentais garantem a seus cidadãos, em igualdade de condições, o acesso universal à prestação equitativa de saúde, incluindo os serviços farmacêuticos.

Em relação ao processo de precificação e reembolso de medicamentos, ambos são conduzidos pelo órgão regulador da saúde e se baseiam em componentes da ATS, sendo o benefício terapêutico que norteia a precificação. Eles usam preços de referência externos e internos, assim como no Brasil. O preço de referência interno considera, entre outros itens, os preços e volumes de vendas de outros medicamentos concorrentes, da mesma empresa e do mercado. O preço de referência externa considera preços, condições de consumo e reembolso em outros países.

Ao realizar este estudo de caso sobre a precificação e reembolso de medicamentos na Itália, dois componentes podem ser considerados de especial interesse, a classificação do benefício terapêutico agregado, ou seja, inovação, inovação condicional (ou potencial), inovadora ou não inovadora, bem como como a revisão periódica dos preços. Ressalta-se que a revisão de preços, seja incentivada

por novas evidências de eficácia, efetividade e segurança advindas do sistema de farmacovigilância, seja pela solicitação de mudanças nas indicações terapêuticas e/ou posológica. A avaliação contínua da evolução clínica, econômica e social dos benefícios do uso de medicamentos baseados em ATS, com perspectiva de ciclo de vida, podem ser benéficos para a sociedade, garantindo que os medicamentos sejam sempre avaliados com base nas melhores evidências disponíveis e preços acessíveis.

### Fontes de financiamento

Nenhum financiamento foi recebido para a escrita deste artigo.

### Colaboradores

Melo VA: redação do artigo com análise e interpretação dos dados; Ascef BO: revisão crítica do conteúdo intelectual; Gianfrate F: revisão crítica do conteúdo intelectual. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do trabalho e concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho para garantir que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam adequadamente investigadas e resolvidas.

### Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse em relação a este artigo.

### Editores Convidados da Série

Adriana Mitsue Ivama-Brummell, Daniella Pingret-Kipman, Claudia Osorio-de-Castro, Jaime Espín, Vania Cristina Canuto, Romilson Volotão, Augusto Guerra Junior, Gabriela Bittencourt Mosegui.

### Referências

1. Istituto Nazionale di Statistica - Istat. *Impatto Dell'epidemia Covid-19 Sulla Mortalità Totale Della Popolazione Residente Anno 2020.*; 2021. [https://www.istat.it/it/files//2021/03/Report\\_ISS\\_istat\\_2020\\_5\\_marzo.pdf](https://www.istat.it/it/files//2021/03/Report_ISS_istat_2020_5_marzo.pdf)
2. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. *Revenue Statistics 2020 - Italy.*; 2020. <https://www.oecd.org/italy/revenue-statistics-italy.pdf>
3. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. *Strengthening the Recovery: The Need for Speed.*; 2021. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/34bfd999-en.f?expires=1616349352&id=id&acname=guest&checksum=AAC1ED4FB5608A49363711EDFD8CCFB5>
4. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. PPRI Pharma Brief: Italy 2021. Published online 2021. [https://jasmin.goeg.at/1885/1/PPRI\\_Pharma\\_Brief\\_Italy\\_2021\\_final\\_bf.pdf](https://jasmin.goeg.at/1885/1/PPRI_Pharma_Brief_Italy_2021_final_bf.pdf)
5. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD. Real GDP growth projections for 2021 and 2022. Published 2022. Accessed March 23, 2022. <https://www.oecd.org/economic-outlook/march-2021/>
6. Organization for Economic Co-operation and Development - OECD. *Health at a Glance.*; 2019. <https://www.oecd.org/mexico/health-at-a-glance-mexico-EN.pdf>
7. Italia. Ministero della Salute. *Istituzione Del Servizio Sanitario Nazionale. (Legge 23 Dicembre 1978, n. 833).*; 1978:48. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1978/12/28/360/so/0/sg/pdf>
8. Italia. Ministero della Salute. *Annuario Statistico del Servizio Sanitario Nazionale.* Published online 2019:148. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3073\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3073_allegato.pdf)
9. Italia. Ministero della Salute. *Decreto (DPCM) 12 Gennaio 2017 - Definizione e Aggiornamento Dei Livelli Essenziali Di Assistenza - LEA.*; 2017:51. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=58669&completo=false>
10. Italia. Ministero della Salute. Cosa sono i LEA. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it). Published 2017. Accessed November 20, 2021. <http://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=1300&area=Lea&menu=leaEssn>
11. Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA. Osservatorio sull'impiego dei Medicinali- OsMed. Published 2021. Accessed December 20, 2021. <https://www.aifa.gov.it/osservatorio-impiego-medicinali-osmed>
12. Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA. Prezzi e Rimborso. Accessed December 20, 2021. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/prezzi-e-rimborso>
13. Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA. OsMed interattivo. Accessed November 20, 2021. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/osmed-interattivo>
14. Italia. Ministero della Salute. Rimborsabilità. Accessed December 20, 2021. [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=3620&area=farmaci&menu=assfarm](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3620&area=farmaci&menu=assfarm)
15. Parlamento Italiano. Camera dei deputati. Documentazione parlamentare. Classificazione dei farmaci e regime di rimborsabilità. Published 2020. Accessed November 20, 2021. [https://temi.camera.it/leg18/post/pl18\\_classificazione\\_dei\\_farmaci\\_e\\_regime\\_di\\_rimborsabilit\\_.html](https://temi.camera.it/leg18/post/pl18_classificazione_dei_farmaci_e_regime_di_rimborsabilit_.html)
16. Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA. Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. Published online 2018:1-28.
17. Euroogle. Accessed December 20, 2021. <http://euroogle.com/dizionario.asp?definizione=1189>
18. European Medicines Agency- EMA. O Sistema Regulador Europeu de Medicamentos. Published online 2016:6. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_pt.pdf%0Ahttp://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_pt.pdf%0Ahttp://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf)
19. Italia. Ministero della Salute. *Legge 08 Novembre 2012 n. 189 - Decreto Balduzzi.*; 2012. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto.spring?id=44328&completo=true>
20. Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA. *Criteri per La Classificazione Dei Farmaci Innovativi e Dei Farmaci Oncologici Innovativi Ai Sensi Dell'articolo 1, Comma 402, Della Legge 11 Dicembre 2016, n. 232.*; 2017:519.
21. AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Farmaci innovativi. Accessed January 13, 2021. <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>
22. Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA. *(Allegato 1) - Criteri per La Valutazione Dell'innovatività.*; 2017.



23. Claudio Jommi, Antonio Addis, Nello Martini et al. Price and reimbursement for orphan medicines and managed entry agreements - does Italy need a framework? *Glob Reg Heal Technol Assess.* 2021;8:114-119. doi:10.33393/grhta.2021.2278
24. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Anno 142° - Numero 73. *Delibera CIPE N° 3 2001. Individuazione Dei Criteri per La Contrattazione Del Prezzo Dei Farmaci.*; 2001:1-80.
25. Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA. Accesso precoce al farmaco e uso off-label. Accessed November 20, 2021. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/accesso-precoce-uso-off-label>
26. Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA. *Report Di Monitoraggio 2020 Le Valutazioni Economiche Sottomesse Ad AIFA Nei Dossier Di Richiesta Della Rimborabilità e Del Prezzo (P&R).*; 2021.
27. Fitch. Worldwide Guide to Pharmaceutical Pricing and Reimbursement. Published online 2019:251.
28. Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA. *Report Di Monitoraggio 2021.*; 2021. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/valutazioni\\_economiche\\_AIFA\\_report\\_2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/valutazioni_economiche_AIFA_report_2021.pdf)
29. Ministero della Salute. *Criteri Di Individuazione Degli Scaglioni per La Negoziazione Automatica Dei Generici e Dei Biosimilari.*; 2014.
30. Italia. Ministero della Salute. *Decreto-Legge 13 Settembre 2012 n. 158 - Decreto Balducci.*; 2012. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto.spring?id=43801&-completo=true>

