Presentazione

Innovazione e sostenibilità dei farmaci: un'antitesi superabile

Com'è noto, nella gran parte dei casi l'innovazione dovrebbe tradursi in un guadagno in termini di sostenibilità generale. Quando si parla di farmaci, tuttavia, i due termini "innovazione" e "sostenibilità" sono visti quasi come antitetici, con la prima che è considerata come una costante minaccia per l'altra. È pur vero, d'altra parte, che in tema di sostenibilità il settore dei farmaci sembra viaggiare in controtendenza rispetto alla tecnologia: è stato osservato infatti che mentre quest'ultima segue la legge di Moore, secondo la quale negli ultimi decenni a parità di investimento è stato sviluppato un numero crescente di prodotti (cioè in proporzione la tecnologia costa sempre meno), i farmaci seguono la legge di *Eroom* (Moore scritto al contrario), secondo la quale a parità di risorse investite vengono sviluppati sempre meno farmaci.*

Qualunque sia la causa di questo fenomeno (che non sembra spiegabile con l'aumento dei costi di ricerca e sviluppo), chiunque abbia a che fare con la rimborsabilità dei farmaci sa bene quanto sia difficile cercare di renderli disponibili rispettando i limiti di sostenibilità del Servizio sanitario nazionale. Secondo la maggior parte degli esperti il problema è destinato ad aggravarsi ulteriormente, in quanto da un lato l'invecchiamento della popolazione fa lievitare sempre di più la richiesta di trattamento e dall'altro – come già detto – il prezzo dei nuovi farmaci è in costante aumento. È ovvio che il "costo" di un farmaco deve essere valutato sempre in proporzione al "guadagno" di salute che ad esso si associa, ma in molti casi nel momento in cui un

* Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. Nat Rev Drug Discov 2012; 11:191-200.

nuovo farmaco viene immesso in commercio i dati a sostegno della sua efficacia clinica non sono abbastanza solidi, e comunque sempre insufficienti per quanto riguarda gli esiti a lungo termine.

Al problema della sostenibilità si associa quindi anche quello dell'incertezza: ci si trova a dover attribuire un valore ad un nuovo farmaco dall'efficacia non sempre chiara e dal costo spesso molto elevato disponendo di un budget limitato. Detta così, sembrerebbe una situazione senza via di uscita. Giuseppe Traversa, che conosce molto bene questo problema, ritiene però che le cose non stiano così, e dopo avere analizzato in dettaglio i vari aspetti del processo di valutazione e rimborsabilità propone in questo libro alcune possibili soluzioni.

È abbastanza ovvio che l'adeguata negoziazione del prezzo, eventualmente prevedendo dei meccanismi di condivisione del rischio, e un adeguato sfruttamento dei meccanismi di concorrenza industriale siano aspetti centrali, ma quello che secondo me è il più importante, oltre che il più difficile ed affascinante, è rappresentato dalla definizione del *place in therapy* e dalla conseguente identificazione di un prezzo basato sul valore. In poche parole, per poter sperare di sostenere la spesa farmaceutica dovremmo innanzitutto "pagare" un farmaco in proporzione al beneficio clinico che esso ci offre (o che almeno promette) rispetto alle alternative già disponibili, e cioè in proporzione al suo *valore terapeutico aggiunto*. Il libro descrive molto bene la linea continua immaginaria (*il continuum dall'equivalenza terapeutica all'innovatività*) nella quale ciascun farmaco può essere posizionato in base al valore terapeutico che gli è stato attribuito, e spiega chiaramente quanto questo lavoro di posizionamento sia difficile. Come è facile intuire, inoltre, nella maggior parte dei casi la valutazione dell'Agenzia non soddisfa le richieste dell'azienda, per cui si rende necessaria una lunga serie di interlocuzioni con conseguente allungamento dei tempi di negoziazione. Credo però che non ci siano alternative: se, come è giusto che sia, vogliamo premiare (attribuendo loro un prezzo più alto) i farmaci innovativi o comunque i farmaci migliori, dobbiamo innanzitutto metterci d'accordo su cosa consideriamo innovativo e poi condividere il principio che se un farmaco non offre nessun vantaggio rispetto alle alternative non può costare più di queste ultime, si tratti pure di molecole datate e di basso costo.

Nel capitolo sulla negoziazione vengono affrontati gli aspetti nodali che collegano la definizione del valore terapeutico alla definizione

del prezzo: cosa intendiamo per sovrapponibilità terapeutica, per vantaggio "minore" o per innovatività? Sebbene queste definizioni abbiano trovato un momento di condivisione con la pubblicazione dei criteri di innovatività, esse sono da sempre terreno di scontro tra Agenzia e aziende. Ritengo pertanto che questo capitolo possa essere particolarmente utile per chiarire il punto di vista adottato fin qui nell'ambito della valutazione tecnico-scientifica dell'Agenzia.

Ovviamente la definizione del valore terapeutico di un nuovo farmaco, cui consegue la negoziazione del prezzo, risulta molto più difficile quando sono presenti particolari elementi di incertezza sulla sua efficacia rispetto alle alternative disponibili. Per condividere tale incertezza, in passato si è fatto frequentemente ricorso ai *managed entry agreements* (MEA), cui è dedicato uno specifico capitolo di questo libro. I MEA sono un insieme eterogeneo di strumenti negoziali che hanno appunto l'obiettivo di ridurre il rischio del pagatore a fronte dell'"acquisto" di un prodotto dal valore incerto. Tale strumento, adottato dall'Italia prima che dagli altri Paesi e a suo tempo estremamente innovativo, nel corso degli ultimi anni è stato adottato molto meno spesso per i limiti che sono ben descritti nel capitolo.

Sebbene l'Italia sia ai primi posti in Europa per il numero di farmaci resi disponibili gratuitamente ai pazienti, molte molecole risultano classificate in fascia C, cioè non sono rimborsate dal SSN. Perché i farmaci di classe C sono rilevanti dal punto di vista della negoziazione? Come viene ben spiegato nel libro, ci sono almeno due ragioni per cui è opportuno affrontare questo tema nell'ambito di una discussione sui meccanismi che sono alla base della valutazione tecnico-scientifica. La prima, più ovvia, è che in alcuni casi la classificazione in C consegue ad una valutazione negativa del profilo beneficio/rischio relativo del farmaco o a un mancato accordo negoziale. La seconda è che un farmaco classificato in C per essere stato in qualche modo "scartato" in base alla valutazione tecnico-scientifica non dovrebbe poi essere acquistato dal SSN perché ciò configurerebbe un'opzione subottimale e/o toglierebbe potere negoziale all'Agenzia. Molto utili appaiono inoltre le considerazioni sull'eterogeneità di questa classe, che richiederebbe idealmente una riorganizzazione in sottoclassi.

Tornando al tema dell'incertezza, non poteva mancare un capitolo dedicato a *real world data* (RWD) e *real world evidence* (RWE), a volte considerati una specie di "toppa" utile a colmare le carenze degli studi

registrativi. Non sorprende che un metodologo esperto come Giuseppe Traversa guardi ai RWD come una possibile fonte complementare di informazioni (pazienti non inclusi nei trial, condizioni di pratica clinica, ecc.) ma certamente non come un'alternativa allo studio randomizzato che, quando fattibile, rappresenta sempre la fonte più attendibile di dati. All'interno dello stesso capitolo c'è poi un'interessante digressione sui cosiddetti farmaci "agnostici" (che agnostici in realtà non sono affatto, se non per quanto riguarda la sede istologica del tumore), che pongono nuove e ulteriori sfide ai valutatori.

Per finire, nel capitolo conclusivo viene descritta una serie di ulteriori strumenti e interventi che possono consentire la creazione di un contesto favorevole per garantire l'accesso ai farmaci in un quadro di sostenibilità. Parole chiave di questo capitolo sono indipendenza (sia dei valutatori che dei ricercatori), appropriatezza, equilibrio tra tutela della proprietà intellettuale e concorrenza. Insomma, come si dice nell'introduzione, nella gestione di sistemi complessi è necessario adottare congiuntamente numerosi strumenti e interventi. E ritengo che questo libro abbia centrato l'obiettivo di analizzare criticamente i diversi strumenti suggerendo alcune possibili modalità per rendere coerenti fra loro gli interventi.

Sono certa che le riflessioni e le proposte esposte in questo libro con la chiarezza, la competenza e l'equilibrio che sono le caratteristiche distintive di Giuseppe Traversa rappresenteranno degli spunti molto utili e stimolanti per chi si occupa o intende occuparsi di valutazione dei farmaci e potranno fornire ai rappresentanti delle aziende farmaceutiche migliori strumenti per comprendere la logica seguita fin qui dai valutatori. Ma oltre alle suddette figure, destinatari dichiarati dell'opera, credo che questo libro sarebbe molto utile anche agli studenti di medicina e ai medici prescrittori, perché capiscano le ragioni alla base di alcune scelte che potrebbero apparire impopolari (come limitazioni all'uso o mancata rimborsabilità di alcuni farmaci), rafforzando così il rapporto di fiducia dei medici con le istituzioni e, idealmente, promuovendo un uso sempre più appropriato dei farmaci.

Patrizia Popoli
Direttrice del Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci, Istituto superiore di sanità; già presidente della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA

Presentazione

Una sfida che richiede competenze multidisciplinari

Nell'affrontare la sfida della sostenibilità del nostro modello di *welfare state*, si ritiene che occorrano competenze multidisciplinari, una tendenza alla contaminazione dei saperi ormai consolidata, come testimoniato dall'assegnazione dei premi Nobel 2024 per la chimica e la fisica ad esperti di altre discipline. Che le sfide poste dalla sostenibilità siano senza pari emerge chiaramente anche nelle recenti dichiarazioni del Presidente dell'AIFA che ha definito "ineluttabile" la crescita della spesa farmaceutica.

Nel fronteggiare l'impresa titanica di assicurare l'accesso universale alle cure con risorse limitate, l'analisi del valore dell'innovazione farmaceutica rappresenta un caso emblematico di dominio interdisciplinare in cui occorre saper integrare competenze mediche, farmacologiche, biologiche, economiche, statistiche e giuridiche, per citare solo alcuni dei principali ambiti rilevanti per le valutazioni inerenti alla determinazione del valore dei farmaci. Questo aspetto emerge in tutta la sua chiarezza nelle analisi di costo-efficacia, trattate nel secondo capitolo, in cui le evidenze a supporto dell'efficacia incrementale dei nuovi farmaci vengono poste a diretto confronto con le variazioni di costo delle terapie e ci si interroga su quanto siamo disposti a pagare per cure migliori in grado di farci guadagnare anni di vita in buona salute (*willingness to pay*). Quando le valutazioni sono condotte con metodo e rigore, come ci ricorda con questo libro Giuseppe Traversa, la spesa aumenta se e solo se le cure sono più efficaci e si ottengono tangibili miglioramenti nello stato di salute dei pazienti. Nei Paesi sviluppati, all'inarrestabile incremento della spesa si è spesso accompagnato un significativo miglioramento degli esiti sanitari. Tuttavia il progressivo invecchiamento della popolazione e il costante progresso tecnologico ci pongono di

fronte a sfide inedite per la sostenibilità del nostro sistema sanitario, a cui dovremo necessariamente destinare maggiori risorse in futuro.

In ogni parte di questo libro Giuseppe Traversa mostra come solo attraverso una sintesi di saperi ed esperienze maturate nel confronto tra discipline possiamo affrontare la complessa sfida dell'accesso alle cure innovative e della sostenibilità della spesa farmaceutica. Con chiarezza nel libro si affrontano le partite aperte proponendo soluzioni innovative. Nel primo capitolo si procede a classificare i farmaci in ragione del loro contenuto innovativo e prendendo in considerazione le diverse fasi del ciclo di vita dei prodotti. Raramente infatti l'innovazione in ambito farmaceutico contribuisce direttamente alla riduzione della spesa (*cost-reducing innovation*), quasi sempre si manifesta attraverso un miglioramento del profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci, o più in generale del loro valore terapeutico, con una conseguente richiesta di *premium price*. Tuttavia, l'innovazione schumpeteriana è un processo di distruzione creatrice: anche i farmaci più innovativi invecchiano e vengono sostituiti da cure più efficaci oppure perdono la copertura brevettuale e si trovano a competere con altre terapie con esiti terapeutici quantomeno comparabili e spesso superiori. La concorrenza e la rinegoziazione comportano pertanto una costante erosione dei prezzi nel corso del ciclo di vita dei prodotti farmaceutici, che si sviluppa a ritmi sempre più accelerati. Nel secondo capitolo si mostra come nella negoziazione del prezzo si conduca una serie di valutazioni circostanziate di *health technology assessment* per valutare l'effettivo contributo incrementale del farmaco al miglioramento delle terapie a cui associare un prezzo congruo. La determinazione dei prezzi emana pertanto dall'effetto congiunto della regolazione e della concorrenza in gradazioni variabili lungo il ciclo di vita dei prodotti e in ragione della disponibilità di valide alternative terapeutiche. Laddove non si disponga di valide alternative terapeutiche, la regolazione e in particolare la negoziazione centralizzata giocano un ruolo fondamentale nel definire l'effettivo valore terapeutico aggiunto e la conseguente valorizzazione economica dei farmaci.

Spesso queste valutazioni si basano tuttavia su evidenze ancora incomplete e sussistono importanti margini di incertezza sia in merito agli esiti terapeutici sia per quel che concerne il potenziale impatto sulla spesa. Questo aspetto viene approfondito nel terzo capitolo dove si passano in rassegna gli strumenti negoziali utilizzati per la gestione e la mitigazione dell'incertezza, tra cui in particolare i *managed entry agree-*

ment. L'incertezza scaturisce in particolare dall'esigenza di dare rapido accesso a nuovi trattamenti potenzialmente innovativi anche a fronte di evidenze cliniche ancora limitate. Serve pertanto monitorare gli esiti terapeutici dei nuovi farmaci attraverso i registri di monitoraggio e la *real world evidence* (si veda a tal proposito il capitolo 5). I nuovi strumenti offerti dalla *data science* e dall'intelligenza artificiale permettono infatti di misurare in tempo reale l'impatto dei farmaci sulla spesa e sulla salute dei pazienti. In futuro si potrà pertanto sviluppare un sistema integrato di *value-based pricing* ossia tarare i prezzi dei farmaci anche sulla base del valore effettivamente osservato nella pratica clinica.

Nei due capitoli finali del libro si fa riferimento agli altri strumenti utili per assicurare l'accesso e la sostenibilità della spesa. Tra i temi affrontati, particolare rilevanza assumono il sistema dei tetti di spesa e le conseguenti crescenti richieste di ripiano a carico delle imprese e delle Regioni. In particolare la spesa per acquisti diretti di farmaci supera di ampia e crescente misura il tetto di spesa in tutte le Regioni. Non si osservano segnali di inversione di tendenza e gli strumenti attualmente adottati appaiono del tutto inefficaci per porre rimedio ad una situazione che a tutti gli effetti e per diretta ammissione dei soggetti interessati è ormai fuori controllo. Se da un lato il sistema dei tetti pone in sicurezza i conti pubblici, questo andamento evidenzia come siano necessari interventi strutturali e riforme di sistema per garantire un effettivo governo della spesa farmaceutica. Giuseppe Traversa ha il merito di evidenziare questo aspetto prospettando alcune soluzioni e sottolineando come occorra poter disporre di obiettivi credibili di contenimento della spesa orientando i comportamenti di tutti i soggetti coinvolti verso l'identificazione di soluzioni costo-efficaci per garantire la qualità dei servizi ai pazienti.

La felice sintesi proposta da Giuseppe Traversa in questo libro pone al centro del dibattito l'evoluzione del modello di accesso e regolazione e i nodi ancora irrisolti. La chiarezza e il rigore con cui sono illustrati strumenti, obiettivi e risultati permettono anche ad un pubblico di non esperti di meglio comprendere la portata delle sfide che dovremo affrontare e il significato delle scelte di governo della spesa.

Massimo Riccaboni
Scuola IMT Alti Studi di Lucca;
IUSS, Scuola Universitaria Superiore di Pavia