

Valore del farmaco, innovazione e criteri di valutazione

Punti fermi, incertezze e livelli di condivisione rilevati attraverso un'esperienza multidisciplinare condotta nella Regione Veneto

Silvia Adami¹, Alfredo Alberti², Margherita Andretta³, Giuliano Buzzetti⁴, Enzo Bonora⁵, Nicola Braggio⁶, Maurizio Cancian⁷, Ercole Concia⁸, Pierfranco Conte⁹, Michele De Boni¹⁰, Valeria Fadda¹¹, Annalisa Ferrarese¹², Bruno Giometto¹³, Roberto Leone¹⁴, Vittorio Pengo¹⁵, Paolo Pertile¹⁶, Leonardo Punzi¹⁷, Mauro Saugo¹⁸, Giovanna Scroccaro¹⁹, Andrea Vianello²⁰ (*Gruppo multidisciplinare sull'innovazione terapeutica-Regione Veneto*)

- ¹ Area Sanità e Sociale Settore Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici; Membro della Commissione Tecnica Regionale del Farmaco (CTRF) del Veneto; Coordinamento scientifico del progetto, Venezia - Italy
- ² Dipartimento di Medicina Molecolare, Medicina Generale, Azienda Ospedaliera-Università di Padova; Membro CTRF, Padova - Italy
- ³ Servizio Farmaceutico Territoriale Azienda ULSS 20 Verona; Membro CTRF, Verona - Italy
- ⁴ Segretario Consulta Cardiovascolare-SCV e Coordinamento scientifico del progetto, Milano - Italy
- ⁵ Direttore, Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo Dipartimento di Medicina, Università di Verona; Membro CTRF, Verona - Italy
- ⁶ Gruppo Europeo Farindustria
- ⁷ Presidente Regionale Veneto S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie); Membro CTRF, Conegliano (TV) - Italy
- ⁸ Direttore Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive e Tropicali Policlinico "G.B. Rossi" B.go Roma, Università degli Studi di Verona; Membro CTRF, Verona - Italy
- ⁹ Direttore Oncologia Medica 2, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; Membro CTRF, Padova - Italy
- ¹⁰ Gastroenterologia, Dipartimento Oncologico, Feltre; Membro CTRF, Feltre (BL) - Italy
- ¹¹ Unità di Farmacoeconomia e HTA ESTAR, Area centro, Regione Toscana e Coordinamento scientifico del progetto, Firenze - Italy
- ¹² Direttore SOC Farmacia Ospedaliera Az. USLL 18, Rovigo; Membro CTRF, Rovigo - Italy
- ¹³ Direttore Struttura Complessa Neurologia, Presidio Ospedaliero Ca' Foncello (TV); Membro CTRF, Treviso - Italy
- ¹⁴ Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, sezione di Farmacologia, Università di Verona; Membro CTRF, Verona - Italy
- ¹⁵ Clinica Cardiologica, Centro Trombosi, Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari; Policlinico Ospedale Università di Padova; Membro CTRF, Padova - Italy
- ¹⁶ Dipartimento di Scienze Economiche, Università di Verona; Membro CTRF, Verona - Italy
- ¹⁷ Direttore Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; Membro CTRF, Padova - Italy
- ¹⁸ Responsabile Tecnico-Scientifico Sistema Epidemiologico Regione Veneto; Membro CTRF, Padova - Italy
- ¹⁹ Area Sanità e Sociale Settore Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici; Presidente CTRF, Venezia - Italy
- ²⁰ Fisiopatologia Respiratoria Azienda Ospedaliera di Padova; Membro CTRF, Padova - Italy

Therapeutic value and innovation of a drug and criteria for evaluation: A multidisciplinary experience in the Veneto Region

Defining therapeutic innovation is a key point to determine the price of newly marketed drugs; however, a pre-requisite for an appropriate management of innovation is that some general rules have been identified to recognize the therapeutic value of any pharmacological agent. These issues are a matter of debate for Regulatory Agencies and for the scientific community as well.

Cost-effectiveness principles still represent the main approach to quantify the economic value of a drug based on its clinical effectiveness, and QALYs still represent the main tool to compare outcomes across different therapeutic areas. The main problem in this area is represented by the difficulty in translating general principles into practical decisions. Factors that still hamper the application of the value-based approach include organizational constraints (e.g. drug fixed budgets), the lack of familiarity with cost-effectiveness by most decision-makers, and the history of local decisions.

Keywords: Innovation, QALYs, Cost-effectiveness, Value-based pricing

Accepted: March 3, 2015

Published online: April 6, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Valeria Fadda
HTA Unit, Area Vasta Centro Toscana
Via Guimaraes 9-11
59100 Prato, Italy
valeria.fadda@hotmail.it

Introduzione

La definizione di innovazione terapeutica è un punto cardine per la definizione del prezzo di rimborso di un farmaco ed è da lungo tempo oggetto di dibattito sia all'interno delle Agenzie regolatorie che della comunità scientifica nazionale e internazionale (1-6).

Definire l'innovazione rappresenta una necessità sempre più cogente in ragione del continuo incremento della spesa farmaceutica, in un contesto di risorse limitate e a fronte di bisogni di salute in crescita. La corretta allocazione delle risorse diventa, quindi, fondamentale per la salvaguardia della sostenibilità del sistema e per una programmazione sanitaria che sia valida sia nel medio che nel lungo termine.

A livello nazionale, due Società scientifiche hanno contribuito al dibattito sull'innovazione tramite la stesura di *Position Papers* che suggerivano alcuni criteri per la definizione dell'innovazione, quali la scelta di un comparatore attivo che rappresenti la migliore terapia disponibile, la documentata efficacia incrementale di un nuovo farmaco in riferimento al comparatore e la scelta di *endpoints* forti e clinicamente rilevanti nel disegno del *trial* registrativo (7, 8). In AIFA, invece, è in via di sviluppo un complesso algoritmo, la cui validazione non è ancora stata ancora ultimata (9).

La definizione di innovazione è strettamente collegata alla determinazione del prezzo di un farmaco. In via teorica, per valorizzare economicamente un farmaco innovativo basterebbe riferirsi alla sua costo-efficacia; tuttavia, se si ritiene opportuno riconoscere un ulteriore premio sul prezzo, rimane tuttora irrisolta la questione di come definirne la dimensione, visto che a oggi non sono stati individuati criteri oggettivi e riproducibili in materia.

Consapevole della problematica di cui trattasi, il Settore Farmaceutico della Regione del Veneto, in collaborazione con il Gruppo Europeo Farindustria (GEF; Gruppo che riunisce 32 delle aziende associate a Farindustria e che si propone quale finalità quella di agevolare lo scambio di informazioni tra gli Associati, nonché rappresentare gli interessi comuni agli Associati stessi, presso Farindustria), ha rilevato la necessità di costituire un panel multidisciplinare di esperti che contribuisse a individuare una definizione di innovazione terapeutica univoca e riproducibile all'interno di aree terapeutiche differenti, capace di valorizzare economicamente l'innovazione reale, compatibilmente con la sostenibilità del sistema. Alla luce del nuovo Patto della salute è infatti possibile che, in prospettiva, il rimborso possa essere riservato solo all'innovazione importante.

Cosa concorre a definire un farmaco innovativo?

La definizione di innovazione deve essere realmente oggettiva, trasparente e incentrata sul beneficio clinico e non assoggettata a criteri economicistici di breve periodo che possono risultare riduttivi a lungo termine.

Le principali difficoltà in questo ambito risiedono nella necessità di pervenire a una definizione univoca fra patologie molto differenti, tenendo conto di numerosi criteri quali: l'entità del beneficio clinico, il disegno dello studio, la misurazione della qualità della vita, il rapporto tra il beneficio e il costo della terapia.

Il beneficio clinicamente rilevante dovrebbe essere il criterio prevalente perché, a parità di significatività statistica, possono corrispondere livelli di impatto molto diversi sulla salute del paziente. Il beneficio incrementale è cruciale per le patologie croniche multifattoriali, ma deve essere conte-

stualizzato. Per esempio, un incremento di 2-3 mesi della sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) potrebbe essere considerato più rilevante in 2ª linea nel carcinoma mammario avanzato triplo-negativo, dove la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) è inferiore a 6 mesi, rispetto alla 1ª linea nel tumore avanzato a recettori ormonali positivi, dove l'OS è superiore a 3 anni.

La valutazione del beneficio deve rigorosamente basarsi – salvo rare eccezioni – solo su studi di Fase 3. Il *gold standard* nel campo delle evidenze è, infatti, notoriamente rappresentato da studi di Fase 3 con disegno di superiorità, un gruppo di controllo ed *endpoints* adeguati, analizzati con tempi sufficientemente lunghi per rilevare un beneficio reale. Vi sono comunque delle eccezioni, come nel caso di patologie oncologiche ove il *medical need* richiede, forse più che in altre aree della medicina, un accesso accelerato in condizioni rigorosamente controllate sotto il profilo della sicurezza. Nell'ambito delle evidenze disponibili per definire il beneficio incrementale di un farmaco, gli studi di "non-inferiorità" sono spesso criticati da clinici e *payors*. Va comunque rilevato che, in alcuni casi, tali studi possono essere considerati utili. Nel caso di patologie croniche, ad esempio, il confronto tra due formulazioni farmaceutiche può avvenire tramite le regole della non-inferiorità, a patto che la nuova formulazione porti a un vantaggio in termini di *compliance* e che nel lungo periodo dimostri anche vantaggi in termini di efficacia.

È infatti noto che le Agenzie regolatorie non esigono una dimostrazione di superiorità per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un nuovo farmaco, ma solo dimostrazioni di efficacia e sicurezza. Per questa ragione molti farmaci vengono approvati in base a studi registrativi di non-inferiorità. Alcuni autorevoli clinici italiani hanno contribuito al dibattito proponendo un innalzamento della soglia quali-quantitativa delle evidenze necessarie al fine di ottenere l'AIC a livello internazionale (10). Se si volesse "alzare l'asticella" e consentire la registrazione solo di farmaci con netto beneficio incrementale, il cambiamento dovrebbe derivare da una sostanziale rivoluzione di approccio, metodo e orientamento delle Autorità regolatorie internazionali.

Un recente editoriale del *British Medical Journal* ha messo in discussione l'eccesso di metodologia che pervade il mondo della *evidence-based medicine* e, proprio per correggere questa stortura, ha proposto di privilegiare e rilanciare la "*real evidence-based medicine*". Quest'ultima pone il singolo paziente al centro dell'interesse di ricerca e pertanto si propone di adattare i metodi evidenziali in funzione delle esigenze dei pazienti. Va inoltre riconosciuto che non tutto può essere oggetto di uno studio sperimentale, tanto che alcune pratiche vanno ritenute valide anche in assenza di studi randomizzati controllati (RCT) (11).

Data la difficoltà di ottenere una definizione univoca di farmaco innovativo tra patologie molto differenti, una definizione condivisa potrebbe essere individuata per gruppi di patologie "simili" (es. tumori, Alzheimer, SLA). Mentre esiste, infatti, consenso unanime nella definizione di beneficio clinico – che va inteso come clinicamente rilevante piuttosto che come statisticamente significativo – è possibile che, a seconda dell'ambito terapeutico e anche all'interno di una stessa patologia, il concetto di rilevanza clinica risulti variabile in funzione di specifiche popolazioni target. Va, comunque, tenuto presente che

il valore del farmaco varia anche in funzione delle nuove evidenze disponibili a sostegno del suo impiego. La dimensione temporale consente, infatti, all'innovazione incrementale di esprimere ulteriori potenzialità di un farmaco rispetto al profilo clinico iniziale (al momento della registrazione).

Alla dimensione temporale si ricollega anche il nuovo approccio regolatorio, noto come "*adaptive pathways*", particolarmente appropriato in campo oncologico (12). Tale approccio rappresenta un processo di autorizzazione prospettico, che inizia con l'autorizzazione precoce di un medicinale in una popolazione ristretta di pazienti e prosegue con una serie di fasi iterative di raccolta di evidenze e di adattamento dell'AIC per ampliare l'accesso al farmaco a popolazioni di pazienti più ampie.

L'innovazione dovrebbe, infine, poter includere anche il beneficio quantificato secondo l'auto-valutazione del paziente, attraverso strumenti di misura dell'utilità, quali il *quality-adjusted life-year* (QALY), e altri aspetti non marginali del profilo del nuovo farmaco quali la via di somministrazione, la frequenza delle somministrazioni e, in generale, tutto ciò che può avere un impatto sull'aderenza alla terapia. Ovviamente, anche la rilevazione della qualità della vita dovrà essere contestualizzata con riferimento alle diverse patologie, secondo metodologie consolidate a livello internazionale.

Alla luce dei punti chiave sopra esposti, il panel degli autori ha individuato una serie di criteri ritenuti rilevanti per la definizione dell'innovazione, ovvero: beneficio clinico incrementale (con relativa identificazione di *endpoints* patologia-specifici); QALY incrementali; sicurezza e tollerabilità d'impiego. Il grado di innovazione potrebbe essere pesato, poi, in ragione della gravità della patologia, del grado di *unmet clinical need* e dell'entità del beneficio clinico.

Necessità di criteri trasversali di valutazione per la corretta allocazione delle risorse disponibili

Allo stato attuale, il fondo destinato al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è definito in funzione del Prodotto Interno Lordo (PIL) e, in molti casi, la valutazione delle nuove opzioni terapeutiche è svincolata dalla valutazione degli esiti nella *real life*. Ciò rende pressoché impossibile stabilire in quale misura l'investimento in una nuova tecnologia possa portare a un risparmio in termini di costi diretti (ed eventualmente in termini di altre voci di costo non sanitarie quali i costi sociali). Appare, pertanto, opportuno riconsiderare criticamente se la logica attuale di una definizione a monte di un budget di spesa vincolato al PIL, anche a fronte della disponibilità di nuove tecnologie realmente innovative, non porti a decisioni inefficienti sul piano economico. La questione è complessa: da un lato, qualunque sia il criterio, la definizione di un budget per il SSN è necessaria perché in assenza di un budget non è possibile operare con metodologie di *Health Technology Assessment* (HTA) e stabilire le conseguenti priorità nell'utilizzo delle risorse. Dall'altro, nella definizione del budget, mancano tuttora criteri immediatamente applicabili che siano alternativi al PIL. In un caso e nell'altro, servirà comunque orientarsi verso una *governance* complessiva che comprenda farmaci, dispositivi, ricoveri, personale ecc. In quest'ottica, sembra necessario un ripensamento degli attuali ruoli e responsabilità operative di AIFA, AGENAS e delle strutture specifiche del Ministero della

Salute, ovvero di tutte le strutture coinvolte nella gestione delle tecnologie sanitarie nel loro complesso (13).

L'impatto dell'innovazione dovrebbe essere valutato anche considerando i suoi effetti (risparmi) sul costo e sul valore complessivo dell'intero percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA). Per questo una corretta definizione di innovazione è essenziale per definire le priorità nell'allocazione delle risorse.

La ripartizione delle risorse in ambito sanitario richiede una motivazione delle priorità, l'individuazione di criteri di scelta espliciti, trasparenti e misurabili, un'analisi delle sottostanti implicazioni economiche ed, eventualmente, la definizione di un rapporto massimo tra costo ed efficacia incrementali (cosiddetto *threshold*).

A questo punto, si considera improcrastinabile liberare risorse con approcci alternativi/integrativi rispetto al controllo della spesa per il farmaco: abolire in modo radicale la burocrazia, chiudere le piccole strutture ospedaliere inefficienti o che espongono a rischi il paziente quanto a standard qualitativo delle prestazioni, rivedere l'appropriatezza di ulteriori ambiti di spesa diversi dal farmaco (ad esempio esami di laboratorio, esami strumentali ecc.) e valutare il rapporto costo-efficacia dei team specialistici territoriali (disciplina per disciplina).

Disporre di un budget per patologia è considerato un obiettivo affascinante, ma anche complesso e di difficile realizzazione, per le innumerevoli variabili che andrebbero analizzate e standardizzate.

Il QALY come misura di esito trasversale a differenti aree terapeutiche

Il QALY rappresenta la sintesi tra quantità e qualità della vita in riferimento a un determinato periodo di tempo. Mentre la quantità/durata della sopravvivenza è facilmente misurabile con le unità di misura convenzionali (giorni, mesi e anni), la qualità della vita viene espressa attraverso un valore definito utilità. Tale valore è compreso in una scala tra 0 e 1, dove 1 rappresenta la condizione di piena salute mentre 0 rappresenta una condizione assimilabile alla morte. Le utilità vengono generalmente calcolate attraverso due specifici questionari compilati dai pazienti (EQ-5D, SF-36) (14-16). La sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita, espressa appunto in QALY, si calcola moltiplicando le utilità per la durata della sopravvivenza del paziente. Ad esempio, un paziente che vive 10 anni con una qualità della vita pari a 0,50 di utilità, genera 5 QALY.

Benché il QALY non possa essere considerato una misura perfetta di esito per aspetti tecnico-metodologici ben descritti in letteratura (17, 18), si è analizzata la praticabilità dell'applicazione del QALY nella nostra realtà, confermandone la validità e la desiderabilità.

Il vantaggio del QALY risiede proprio nella sua applicabilità, quale misura di esito, ad aree terapeutiche diverse e alla sua capacità di essere collegato a parametri economici in virtù del rapporto di costo-efficacia. Attraverso la definizione di un valore soglia di tale rapporto (*threshold*), che rappresenta la "*willingness to pay*" del sistema sanitario, un incremento unitario di QALY fornisce un criterio trasparente e trasversale di decisione, tale per cui solo le tecnologie il cui rapporto di costo-utilità incrementale è inferiore al valore di soglia possono essere considerate "*good value for money*". Il QALY non

è uno strumento riservato solo ai “Paesi ricchi”. Si tratta di definire dei valori soglia (*cut-off*) di prezzo accettabili per il beneficio portato dall’innovazione, individuando una definizione nazionale del profilo di utilità sociale del farmaco. Tale soglia potrà quindi essere diversa nei diversi Paesi, in ragione di differenze nelle preferenze sociali o nelle condizioni socio-economiche.

L’adozione del QALY è suggerita da orientamenti e opinioni, diverse ma integrabili, di tutti gli attori coinvolti.

Dal punto di vista dell’industria, il QALY potrebbe rivelarsi uno strumento interessante se parte integrante di un quadro di regole certe e non soggette a eccessiva variabilità nel tempo. Il parametro potrebbe consentire un confronto con AIFA più strutturato, trasparente e affidabile rispetto alle attuali modalità di negoziazione.

Per i clinici, il QALY può rappresentare l’unico strumento trasversale tra le varie discipline della medicina, utilizzabile nella fase di valutazione e accesso di un nuovo farmaco, sempre che la qualità della vita sia misurata in modo “contesto specifico” e nell’ambito di una precisa e condivisa definizione italiana della “*willingness-to-pay*”. I clinici chiedono poi che, una volta sviluppato e definito il metodo, le regole vengano rispettate nel tempo e non subentrino altre (imprevedibili) variabili a valle che rimettano in discussione la definizione del valore del farmaco. Una volta superato il passaggio del QALY, il farmaco dovrebbe essere, poi, sottoposto al monitoraggio degli esiti e inserito in un PDTA regionale o locale che consenta di confrontarne le caratteristiche con quelle degli altri farmaci sul territorio, nella prospettiva di individuare in modo competitivo la cura più idonea per ogni paziente. Il QALY dovrà, infine, essere parte di una *governance* complessiva.

Per l’economista, il QALY deve essere considerato una buona scelta, sebbene si debba tenere conto che nella pratica è spesso di fatto condizionato dai rigidi vincoli di spesa imposti (non presenti in altri Paesi europei) e, in particolare, dalla dominanza fra i fattori decisionali del Budget Impact.

Servirebbe quindi, un nuovo algoritmo che governi prezzo e rimborso tarati in base a misure di costo-utilità, integrate con costi indiretti (di tipo non sanitario) e da meccanismi di variabilità del prezzo in funzione dei volumi di vendita, che sostanzialmente consentirebbe di definire il Budget Impact prospettico. Questi fattori dovranno, poi, essere modulati con dei correttivi, che riflettano i margini di incertezza e variabilità e i problemi distributivi riferiti ai benefici (popolazione esposta alla tecnologia e criteri di equità).

Per il *payer* regionale, la valutazione del rapporto di costo per QALY come criterio di riferimento per definire le priorità di accesso alle terapie è vista positivamente, purché venga lasciata alle Regioni la libertà di definire i propri PDTA, che mettano in competizione le tecnologie sulla base di benefici apportati, costo e idoneità alla personalizzazione della cura.

Tuttavia l’introduzione a livello regionale di questo ulteriore strumento a supporto delle decisioni sull’allocazione delle risorse può interferire e avere impatto negativo sugli accordi tra industria e AIFA, in termini di Budget Impact e accordi prezzo/volume, alterando la logica di definizione del prezzo se, a livello periferico, si ponessero ulteriori vincoli alla crescita dei volumi. È quindi auspicabile che la valutazione del costo per QALY sia effettuata a livello nazionale e strettamente correlata con la definizione della rimborsabilità e del prezzo del farmaco.

Individuazione delle migliori fonti dei dati di esito

I dati epidemiologici, che descrivono un quadro locale aggiornato di ogni patologia considerata, sono fondamentali, tenendo conto che le evidenze a carico di una determinata strategia terapeutica possono svilupparsi nel tempo. Queste informazioni possono provenire dai *trials* clinici o da registri locali e, in quest’ultimo caso, possono essere impiegate per ottimizzare le strategie terapeutiche a livello locale. Un esempio è rappresentato da un eventuale registro di pazienti affetti da HCV, implementato da dati epidemiologici aggiornati in funzione delle variazioni demografiche, ai flussi di pazienti, alla prevalenza dei genotipi virali e alla storia naturale di malattia per stadio, co-fattori ed età.

In assenza di dati di esito relativi al singolo paziente potrebbero essere analizzati: le schede di dimissione ospedaliera (SDO), le cause di morte e i flussi informativi sull’impiego di farmaci e di esami di laboratorio e strumentali, per valutare, più in generale, una determinata area terapeutica.

I registri costituiscono, potenzialmente, una fonte di dati preziosa, ma sono gravati da limiti non trascurabili.

- I registri AIFA sono per lo più dedicati al controllo dell’accesso e della spesa. Spesso comportano notevoli oneri burocratici per gli specialisti e sono penalizzati da una leggibilità ritardata dei risultati.
- I registri clinici o regionali mirano alla raccolta di informazioni preziose per la valutazione degli esiti. Il problema principale è l’onere del *data-entry*, significativo per le patologie che coinvolgono ampie popolazioni, come nel caso del diabete. Inoltre, un fattore confondente è la comorbidità, fenomeno particolarmente sentito dal Medico di Medicina Generale (MMG).

Appare, pertanto, fondamentale la piena accessibilità e consultabilità dei registri, al fine di poter sfruttare al massimo questi potenti strumenti di monitoraggio.

In assenza, o a integrazione, di dati provenienti dai *trials* clinici o dai registri, possono essere progettati e realizzati studi di “*outcome research*” utilizzando i vari database amministrativi disponibili che comprendono: le SDO, le schede del Pronto Soccorso, i registri di mortalità e i flussi informativi sulla farmaceutica, sulla specialistica ambulatoriale e sulla diagnostica, oltre alle informazioni contenute nelle cartelle cliniche informatizzate della Medicina Generale o nei software di gestione dei laboratori analisi (da integrare con i dati anagrafici e con ulteriori flussi informativi di tipo socio-demografico).

L’incrocio dei flussi amministrativi correnti, oltre a non essere gravato dall’onere del *data-entry* da parte dei clinici, permette di evidenziare popolazioni (anziani, donne, diabetici ecc.) nell’insieme della loro complessità – non solo nello specifico della singola patologia – di valutare i bisogni terapeutici e l’appropriatezza delle risorse, di verificare nel tempo l’impatto degli interventi sugli esiti, sulla qualità e sui costi dell’assistenza.

Una considerazione conclusiva a riguardo della necessità di monitoraggio degli esiti è d’obbligo, se si considerano le differenze esistenti tra il mondo dei farmaci e dei dispositivi medici. Mentre per i farmaci esistono, infatti, registri e rigoro-

si sistemi di controllo (non limitatamente al momento dell'accesso), nulla di tutto ciò si verifica nel campo dei dispositivi, i quali seguono condizioni di approvazione molto più "blande", non sono soggetti a nessun registro di carattere nazionale e vengono scarsamente controllati con PDTA. Ne consegue, pertanto, una situazione di "quasi totale *deregulation*", in cui viene assorbito un'ingente quantità di risorse, ma senza alcun governo della spesa.

Esiti da monitorare

Tra gli esiti che i clinici sentono l'esigenza di monitorare, sono stati individuati degli esiti potenzialmente comuni a più aree terapeutiche, quali la necessità di ospedalizzazione e istituzionalizzazione, gli eventi clinici avversi maggiori (*major adverse clinical event*, MACE), gli esiti riportati dai pazienti (*patient reported outcome*, PRO), la misura della *compliance* e la qualità della vita. Sono inoltre stati proposti alcuni esiti patologia-specifici, indicati nella Tabella I.

Un aspetto particolare in termini di esiti è rappresentato dalla possibile riduzione dei costi indiretti e dei costi sociali (produttività, costi della non-autonomia ecc.) connessa con l'impiego del nuovo farmaco.

Molte Agenzie regolatorie, tra cui lo stesso *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), non considerano i costi indiretti. È, invece, opinione degli economisti che costi diretti e indiretti debbano essere considerati in rapporto a esiti e benefici (vedi il trattamento della degenerazione maculare e la ripresa delle attività produttive e il miglioramento della qualità di vita, a seguito di terapia) al fine di valorizzare in maniera più precisa i farmaci che producono benefici clinici associati a benefici sociali, rispetto a farmaci che producono solo benefici clinici.

È peraltro prevedibile che – per le note riduzioni delle risorse disponibili – la proposta di considerare nel contesto attuale oltre ai costi diretti anche i costi indiretti, con ricadute proiettate nel medio e lungo termine, abbia scarse probabilità di essere presa in considerazione. A questo va aggiunta la

difficoltà di registrare dai flussi correnti le informazioni connesse ai costi non sanitari e la conseguente impossibilità di misurare gli impatti sulla spesa derivanti dall'introduzione di nuovi farmaci.

Quale può essere l'impatto organizzativo ed economico di un registro?

Visto l'impegno organizzativo ed economico legato all'implementazione dei registri, questi dovrebbero essere attivati prioritariamente per patologie che richiedono PDTA a elevato impatto economico e/o per le malattie rare. I limiti associati ai registri sono connessi a eventuali *bias* di registrazione e incompletezza del *data-entry* e alla valenza informativa, nel caso delle SDO.

Il ricorso a un registro dovrebbe essere valutato quando le informazioni ottenibili dai flussi amministrativi correnti non sono utilizzabili. A tale proposito è possibile fare riferimento a esperienze già esistenti in Regione Veneto quali, ad esempio, il registro sull'HCV e il registro sullo Stroke. I costi dovrebbero essere contenuti, perché molte informazioni sono già disponibili.

Il ruolo del PDTA nell'accesso regionale ai farmaci

Il PDTA è uno strumento fondamentale per regolare l'accesso e dovrebbe coinvolgere anche i pazienti e i loro familiari, in maniera tale da rafforzare la motivazione del paziente e da incentivarne l'aderenza al trattamento.

Il PDTA è anche uno strumento di condivisione tra tutti gli attori che contribuiscono a definirlo e attuarlo ed è un passo che può innescare un cambiamento fondamentale nel processo di analisi dell'innovazione, ossia il passaggio dalla valutazione della tecnologia alla valutazione della strategia. In tal modo, l'allocatione delle risorse risulta più efficiente, perché considera la complessità e la durata dei processi di gestione delle patologie a elevato impatto socio-economico.

La disponibilità di piattaforme *web-based* e l'impiego di indicatori ben definiti (di percorso, cura ed esito) forniscono dati sull'efficacia e appropriatezza dei servizi prestati e delle terapie erogate, permettendo di monitorare il grado di attuazione. Anche i flussi amministrativi correnti sono ampiamente utilizzati per valutare il grado di adesione ai PDTA.

L'attuazione e la *governance* dei PDTA è responsabilità dell'Autorità regionale allorché, per l'adozione di determinate tecnologie, viene fatta una scelta fra strutture diverse, in base a competenze e capacità clinico-gestionali, oppure è responsabilità delle Autorità locali per il controllo dell'implementazione del PDTA (es. Direttore Generale o Direttore Sanitario). La responsabilità di verificare la qualità dei PDTA e dei registri dovrebbe essere una funzione strutturata e indipendente di audit, operante sulla base di procedure operative standard.

I PDTA si configurano pertanto come potenti strumenti di controllo di gestione, che dovrebbero fornire output conoscitivi messi a disposizione dei medici per migliorare la loro performance e la qualità della cura del paziente. Perché il PDTA sia una leva concretamente utile e non un mero strumento burocratico, la sua struttura dovrà essere progettata con essenzialità e semplicità, tarata secondo le più autorevoli e aggiornate linee guida nazionali e internazionali, di cui rap-

TABELLA I - Esiti patologia-specifici proposti per il monitoraggio

Area di interesse	Outcomes da monitorare
Oncologia	Sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS)
Neurologia	Utilità, grado di autonomia
Cardiologia	Riduzione del rischio assoluto (rispetto a eventi cardiovascolari maggiori)
Infettivologia	Eradicazione microbiologica, complicanze e mortalità, guarigione, degenza ospedaliera
Pneumologia	Attività della vita quotidiana
Reumatologia	Danno strutturale
Diabetologia	Difficile individuare uno o più parametri per il rilievo degli esiti, vista la grande complessità delle manifestazioni patologiche di questa malattia.

presenta di fatto la contestualizzazione, e deve essere facilmente monitorabile con gli strumenti disponibili.

Tra gli indicatori di esito andrebbe, inoltre, considerata anche la percentuale di pazienti trattata con una nuova tecnologia all'interno del PDTA, rispetto alla popolazione generale potenzialmente candidabile al nuovo trattamento. Idealmente il rapporto tra numeratore e denominatore dovrebbe tendere all'unità.

All'interno del PDTA è necessario identificare indicatori clinici di efficacia e sicurezza, di percorso e di *governance*, di appropriatezza e di spesa. Tali indicatori devono essere misurabili e insieme al loro peso devono essere selezionati e condivisi tra tutti gli attori del percorso. È necessario assicurare uniformità di esiti a parità di condizioni cliniche, al fine di consentire una comparabilità dell'impiego di risorse che ne permetta un'efficiente allocazione fra le diverse patologie considerate. La trasparenza sui conflitti di interesse è un requisito fondamentale per l'obiettività delle valutazioni.

Market access

Un'esigenza sentita dai membri del gruppo di lavoro è la necessità di rendere più trasparente il percorso e, quindi, più espliciti i criteri attraverso i quali le amministrazioni regionali assumono le decisioni relative ai farmaci e alle nuove tecnologie, e al contempo rendere più efficace e qualitativamente migliore la comunicazione verso i vari stakeholder ai fini del loro coinvolgimento nel processo decisionale.

Le decisioni infatti sono talora assunte solo dai *payors*, mentre è necessaria un'apertura a tutti gli altri stakeholder (clinici e rappresentanti dei pazienti) che devono essere coinvolti in specifici progetti di HTA. Ci sono buoni modelli di riferimento come, ad esempio, in Veneto la Commissione Terapeutica Regionale sul Farmaco (CTRF) e il Gruppo di lavoro sui Farmaci Oncologici innovativi della Rete Oncologica Veneta e, in altre Regioni, l'esperienza del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO) dell'Emilia Romagna.

Secondo l'industria, le decisioni sulla rimborsabilità e sui criteri di accesso dovrebbero essere centralizzate a livello nazionale, in modo da favorirne un'applicazione uniforme. Le Regioni potrebbero accogliere con favore una simile innovazione, soprattutto laddove la centralizzazione facesse riferimento alle esperienze regionali già in atto, valorizzandole. Non bisogna temere la trasparenza; occorre, comunque, sviluppare la capacità di comunicare e ottenere consenso su temi complessi in uno scenario di limitatezza delle risorse.

È necessario tuttavia sottolineare che le raccomandazioni emesse dalle Regioni tramite i PTDA definiscono, in maniera condivisa tra gli stakeholder, quali pazienti possono realmente beneficiare di una determinata innovazione tenuto conto di tutte le alternative terapeutiche disponibili, delle caratteristiche dei pazienti su una "*real world basis*", degli standard terapeutici, delle competenze locali e dell'organizzazione sanitaria locale oltre che del calcolo di un Budget Impact regionale. È quindi lecito che le singole Regioni esprimano delle raccomandazioni di utilizzo delle innovazioni senza tuttavia precluderne l'accesso.

Nell'attuale contesto di ristrettezze economiche ci si chiede se e per quanto tempo sarà possibile mantenere un sistema universalistico e di conseguenza se dobbiamo continuare a

ipotizzare un *market access* solo pubblico o estendere il mercato anche al settore privato. Il dibattito è certamente aperto e, mentre alcuni esperti sono nettamente contrari alla sanità privata e ritengono che solo il servizio pubblico permetta di offrire l'equità di accesso alle cure, altri sostengono che questa estensione non sia fattibile nel breve termine, poiché in sanità il tema delle disuguaglianze è in viso all'opinione pubblica. Infine, altri esperti ipotizzano che il *market access* privato di fatto già esista e sarebbe auspicabile un suo ulteriore sviluppo per fornire i servizi non più erogati dal SSN.

È infine aperto il confronto anche sulla ridefinizione da *market access* a *innovation access*. Il dibattito è in atto tra coloro che credono che tale distinzione sia puramente semantica e chi invece sostiene che una nuova definizione (*innovation access*) permetterebbe di focalizzare l'attenzione sull'innovazione farmacologica e sulla necessità di un accesso equo alle cure.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. van Luijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):159-62.
2. van Luijn JC, van Loenen AC, Gribnau FW, Leufkens HG. Choice of comparator in active control trials of new drugs. *Ann Pharmacother.* 2008;42(11):1605-12.
3. Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62(5):610-6.
4. International Society of Drug Bulletins (ISDB). ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Working group meeting, Paris, France, 15–16 Nov 2001. Downloaded from the Revue Prescrire website at URL <http://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/ISDBTherapAdvanceEN.pdf>.
5. Therapeutic Initiative Working Group (Canada). Assessment process. Available from the Therapeutics Initiative website at URL <http://www.ti.ubc.ca/workinggroups/drugassessment#assessprin>.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN, 2008 (revised November 2011). Available from the SIGN website at 188 URL <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.
7. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 luglio 2013).
8. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34(2):259-62.
9. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Algoritmi per la valutazione dell'innovazione terapeutica. Disponibile al sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/algorithmi-la-valutazione-dell%E2%80%99innovativit%C3%A0-terapeutica>. aprile 2013 (ultimo accesso 6 novembre 2014).
10. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. *J Clin Oncol.*

- 2009;27(35):5868-73.
11. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:g3725.
 12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Verso percorsi adattivi di valutazione dei farmaci: il punto di vista di AIFA ed EMA. Disponibile al sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/verso-percorsi-adattivi-di-valutazione-dei-farmaci-il-punto-di-vista-di-aifa-ed-ema>. Ottobre 2014 (ultimo accesso 6 novembre 2014).
 13. Maratea D, Fadda V, Trippoli S, De Rosa M. La valutazione di farmaci e dispositivi medici: l'esigenza di avere un'unica HTA centrale. Agosto 2014. Disponibile al sito: <http://www.sifact.it/joomla/index.php/documenti/88-unica-hta-centrale> (ultimo accesso 6 novembre 2014).
 14. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
 15. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Qualità della vita e stato di salute. Strumenti di valutazione. Il Questionario SF36. Disponibile al sito: <http://crc.marionegri.it/qdv/index.php?page=sf36> (ultimo accesso 16 dicembre 2014).
 16. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002; 21(2):271-92.
 17. Pliskin JS, Shepard DS, Weinstein MC. Utility functions for life years and health status. *Oper Res*. 1980;28(1):206-24.
 18. Broome J. Qalys. *J Pub Econ*. 1993;50(2):149-67.