

Promemoria per legare i prezzi all'innovatività

Conosciamo il prezzo di tutti farmaci ma, per parafrasare Oscar Wilde, non ne (ri)conosciamo spesso il valore.

Come fare a stimare il valore innovativo di un farmaco al momento dell'immissione in commercio e durante il periodo di copertura brevettuale? Nel 2017 la CTS dell'AIFA ha reso pubblici i criteri per definire l'innovatività dei farmaci rimborsati dal SSN¹. In presenza di una malattia grave, per il cui trattamento le opzioni terapeutiche siano di limitata efficacia o assenti, è giudicato innovativo un farmaco che, sulla base di studi solidi, modifica la storia "naturale" della malattia, o possiede un valore aggiunto importante in termini di esiti clinici rispetto alle alternative terapeutiche.

In Italia, ai farmaci innovativi vengono attribuiti tre vantaggi: 1) entrare subito nei prontuari terapeutici regionali; 2) accedere a un fondo specifico per i farmaci innovativi; 3) non contribuire al ripiano della spesa farmaceutica in caso di sfondamento del tetto programmato.

Per garantire questi vantaggi, ogni valutazione di innovatività è diventata di tipo dicotomico: un farmaco è giudicato innovativo o non innovativo. Tale dicotomizzazione è però parzialmente utile in altri contesti, ad esempio quando si deve definire il prezzo di un nuovo farmaco. A questo scopo, si dovrebbe piuttosto puntare a una correlazione fra il valore aggiunto di un nuovo farmaco e l'incremento di prezzo: maggiore il valore aggiunto, maggiore il prezzo riconosciuto.

Detto in altri termini, la valutazione di innovatività deve attuarsi su una scala continua, che può andare dall'assenza di valore aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche fino alla cura definitiva di una patologia grave in precedenza non trattata. In mezzo ci sono i diversi gradi di valore aggiunto, ai quali dovremmo comunque essere interessati in quanto l'innovazione procede non solo per salti ma più spesso per accumulazione.

In termini di ricadute sui prezzi, si possono individuare due situazioni limite. Il caso più semplice è quello di un nuovo farmaco privo di valore aggiunto, per il quale non bisognerebbe riconoscere alcun prezzo superiore rispetto alle alternative terapeutiche esistenti. Meno semplice, ma fattibile, è la definizione del prezzo massimo che può essere posto a carico del SSN, ad esempio per ogni anno di allungamento della sopravvivenza con una buona qualità della vita. È anche ragionevole prevedere, nel caso di malattie ultra rare, che questo limite possa avere un incremento ulteriore per evitare che la condizione di rarità penalizzi i pazienti. Ovunque si voglia porre il limite, tuttavia, si tratta di una decisione non tecnica sulla quale dovrebbero esprimersi il Governo e il Parlamento.

All'interno di questi limiti, la definizione del prezzo dei singoli farmaci va lasciata a organismi tecnici, che dovrebbero operare sulla base di criteri espliciti e pubblici, in modo che tutti possano capire – dalle aziende farmaceutiche ai cittadini che pagano le imposte – come si è arrivati a definire un prezzo. Non è un compito semplice, anche per via delle criticità da affrontare quando gli studi di un nuovo farmaco suggeriscono un miglioramento.

La prima criticità concerne come trasformare esiti clinici differenti – dalla sopravvivenza alla riduzione del dolore, dal miglioramento della motilità nel Parkinson all'entità del recupero cognitivo nella demenza di Alzheimer – in una scala confrontabile, ad esempio attraverso indicatori di utilità come i QALY (*Quality adjusted life years*). In questo ambito è presente molta letteratura, anche se bisogna riconoscere che vi è una discussione sia sulla elaborazione teorica che sulle applicazioni concrete.

La seconda criticità è relativa a come "pesare" i risultati, se anziché avere esiti clinici, ci troviamo in presenza di esiti surrogati: questi ultimi dovrebbero essere considerati egualmente affidabili solo in presenza di studi di validazione che ne attestino il potere predittivo. Se mancano gli studi, l'aumento dei margini di incertezza nelle stime dovrebbe portare a scontare in qualche modo i risultati ottenuti.

RICERCA IN PRATICA Promemoria per legare i prezzi all'innovatività

La terza criticità riguarda la presenza di studi non controllati (quando sarebbe più ragionevole un confronto), o la scelta di un confronto con un'alternativa terapeutica inadeguata/placebo (quando sarebbe più ragionevole confrontarsi con un trattamento attivo). Si può accettare che in uno studio manchi un gruppo di controllo solo se le evidenze raccolte sul nuovo trattamento rendono inammissibile che un paziente riceva le alternative terapeutiche (o nessuna alternativa, se del caso). Se invece è eticamente accettabile la randomizzazione, l'assenza di un gruppo di controllo implica che i risultati degli studi siano meno solidi e meno utili a guidare la pratica clinica. Anche in questo caso, l'aumento dei margini di incertezza nelle stime dovrebbe portare a scontare i risultati ottenuti.

Nella maggior parte dei Paesi mancano fondi per i farmaci innovativi, o meccanismi di *pay back* che esonerano i farmaci innovativi. Viceversa, in tutti i Paesi, anche in futuro, avremo bisogno di strumenti trasparenti per stabilire un prezzo dei farmaci che sia correlato al vantaggio terapeutico, e che sia sensibile ai livelli di incertezza delle evidenze scientifiche. Solo così sarà possibile superare una condizione di assenza di correlazione fra entità del vantaggio clinico e prezzo dei farmaci messa in evidenza a livello internazionale².

Darsi criteri trasparenti non significa che sia superata la componente discrezionale delle decisioni tecniche o che siano superati i giudizi di valore. L'idea di creare algoritmi decisionali che operano in maniera neutra è una fantasia. Ci saranno sempre aree grigie, e le valutazioni in questi contesti non possono che essere affidate a organismi di esperti indipendenti. Con un richiamo per tutti, aziende farmaceutiche comprese, a essere consapevoli che le risorse dedicate ai farmaci sono in "competizione" non solo con quelle di altri settori della sanità, ma anche con le risorse da dedicare ad altri scopi – dall'istruzione, all'ambiente, alla cultura – che siano considerati meritevoli.

Giuseppe Traversa

Centro di ricerca e valutazione dei farmaci
Istituto Superiore di Sanità
giuseppe.traversa@iss.it

BIBLIOGRAFIA

1. AIFA. Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi. www.agenziafarmaco.gov.it/content/criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-050420
2. Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol* 2015; 1: 539-40.

Desidero ringraziare Paolo Bruzzi per i dubbi e i commenti espressi su una versione preliminare del testo; naturalmente, il contenuto finale impegna solo me.

Le opinioni espresse dall'autore sono personali e non riflettono necessariamente quelle dell'istituzione di appartenenza.