

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

RECEPIRE L'INNOVAZIONE E GARANTIRE SOSTENIBILITÀ AL SISTEMA IL CONTRIBUTO DELL'AIFA

AUTORE

Mario Melazzini, *Direttore Generale dell'AIFA*

Farmaci innovativi e sostenibilità

La riflessione sul significato dell'innovazione è parte integrante delle attività quotidiane dell'AIFA, nel loro complesso finalizzate alla piena attuazione del diritto alla salute sancito dall'art. 32 della Costituzione.

Terapia genica ed editing genetico, immunoterapia e applicazioni delle nuove conoscenze derivanti dal sequenziamento del genoma umano sono tutti elementi che delineano l'autentica rivoluzione copernicana che sta interessando il campo della farmaceutica, sempre più crocevia dell'innovazione scientifica e tecnologica.

Il 2012 può essere considerato l'anno di riferimento per i farmaci a base genetica, con la prima approvazione in Europa di una terapia di questa categoria, Glybera, indicato per pazienti adulti con diagnosi di deficit familiare di lipasi lipoproteica. Altri esempi di terapie geniche approvate negli ultimi anni sono Strimvelis, per il trattamento della Ada-Scid, una condizione che colpisce fin dai primi mesi di vita e compromette il sistema immunitario rendendolo incapace di reagire a qualunque agente patogeno: l'AIFA è stata la prima agenzia regolatoria a concedere, con iter accelerato, la rimborsabilità per questa terapia; Zalmoxis, per leucemie e altre neoplasie ematologiche ad alto rischio; Kymriah, approvato negli Stati Uniti, per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta, medicinale basato sulla tecnologia "CAR-T" che trasforma le cellule dei pazienti in una sorta di "farmaco vitale" insegnando loro a riconoscere le cellule tumorali e ad attaccarle per distruggerle. Da questi medicinali derivano nuove opportunità per i pazienti, speranze che

soltanto pochi anni fa erano inimmaginabili. È il caso, ad esempio, dei farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAAs) per l'epatite C, che hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico a una patologia considerata incurabile rendendo l'eradicazione del virus un progetto attuabile e non una possibilità remota.

Gli scenari disegnati dalla rivoluzione farmaceutica in atto pongono sfide inedite alle agenzie regolatorie, sollecitandole all'assunzione di nuove responsabilità e all'individuazione di nuovi strumenti e strategie di governance che rendano sostenibile la spesa per questi medicinali. Ad accomunare i farmaci innovativi, molto spesso, sono infatti i prezzi esorbitanti con cui viene proposto il loro ingresso sul mercato, solo in parte giustificati dagli elevati costi che le aziende farmaceutiche devono sostenere nelle fasi di ricerca e sviluppo. È il paradosso dell'innovazione, per cui occorre domandarsi che valore possa avere una terapia decisiva per la salute, in grado di modificare la storia naturale di una patologia, che però è talmente costosa da non poter raggiungere i pazienti senza compromettere la tenuta dei sistemi sanitari pubblici. La sostenibilità economica è legata dunque a doppio filo all'innovazione, fino a essere inglobata tra i suoi requisiti essenziali, dal momento che una terapia costosa al punto da non poter essere somministrata perde, di fatto, il suo valore. La rilevanza degli interrogativi sollevati e delle possibili ripercussioni è tale che non è un'esagerazione annoverare il prezzo dei medicinali innovativi, al pari del cambiamento climatico e del riscaldamento globale, tra le grandi questioni con cui siamo chiamati a confrontarci.

Obiettivo prioritario per l'AIFA, nella cui mission rientra il mantenimento dell'equilibrio economico relativo al tetto fissato per la spesa farmaceutica convenzionata

e ospedaliera, diventa dunque quello di bilanciare il diritto all'accesso rapido e omogeneo ai farmaci innovativi, coniugandolo con la sostenibilità economica, affinché il nostro Servizio Sanitario Nazionale resti coerente con la sua originaria vocazione solidaristica e universalistica. In quest'ottica è fondamentale disporre di una chiara consapevolezza del contesto e dell'evoluzione dello scenario di riferimento in cui si innesta questo processo di innovazione, contraddistinto, nello specifico del nostro Paese, da invecchiamento della popolazione, aumento delle patologie cronic-degenerative, comorbidità, disomogeneità regionale.

Occorre però anzitutto partire da una definizione di innovatività fondata sul rigore scientifico, che consenta di valutare nell'insieme tutti gli elementi che apportano reali benefici ai pazienti e che identificano un medicinale come innovativo, superando l'equivoco per cui sarebbe tale ogni nuovo farmaco proposto per l'immissione in commercio.

Criteria AIFA per la valutazione dell'innovatività

La normativa riguardante l'innovatività dei farmaci persegue il duplice obiettivo di garantire, armonizzandolo sul territorio, un rapido accesso a medicinali che rispetto alle alternative disponibili dimostrino un chiaro valore terapeutico aggiunto e di incentivarne continuamente lo sviluppo di nuovi, in grado di offrire benefici terapeutici sostanziali per i pazienti.

Nella legge di bilancio 2017 (Legge 11 dicembre 2016, n. 232), grazie all'impulso del Ministro Lorenzin, è stata prevista l'istituzione di due Fondi, rispettivamente per i farmaci innovativi e per quelli innovativi oncologici (art. 1, commi 400-402), entrambi di 500 milioni di euro ciascuno.

Come richiesto dalla stessa Legge, con la determina del 31 marzo 2017 l'AIFA ha individuato i criteri, aggiornati il 19 settembre, per la classificazione di questi medicinali, dotandosi di uno

strumento fondamentale per comprendere, fondando le nostre decisioni su un'obiettività assoluta, se un farmaco ha davvero un valore terapeutico aggiunto rispetto a quelli già disponibili. L'approccio prescelto è di tipo multidimensionale e tiene conto di tre elementi fondamentali:

- Bisogno terapeutico;
- Valore terapeutico aggiunto;
- Qualità delle prove ovvero robustezza degli studi clinici.

Il bisogno terapeutico è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto e indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per rispondere alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti. Ai fini del riconoscimento dell'innovatività, il bisogno terapeutico può essere definito sulla base di cinque livelli: massimo, importante, moderato, scarso e assente. Nello specifico, il bisogno terapeutico è massimo in assenza di opzioni terapeutiche per l'indicazione considerata. Quando invece esistono, senza però produrre impatti su esiti clinicamente rilevanti e validati, è considerato importante. Diventa moderato se l'impatto delle alternative terapeutiche per la specifica indicazione su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente è limitato. Se tale impatto è elevato e il profilo di sicurezza favorevole, il valore assegnato al bisogno terapeutico scende a scarso, fino a diventare assente nel caso in cui le alternative terapeutiche siano già in grado di modificare la storia naturale della malattia.

Massimo, importante, moderato, scarso e assente sono i cinque livelli in cui può essere valutato anche il valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto, se esistenti, alle alternative disponibili. Se il farmaco è in grado di guarire la malattia, o comunque modificarne significativamente la storia naturale, il valore terapeutico aggiunto viene

considerato massimo. Sarà invece importante se, rispetto alle alternative disponibili, dimostri maggiore efficacia su esiti clinicamente rilevanti, sia in grado di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali o esprima un rapporto rischio/beneficio (R/B) migliore o permetta di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica quindi la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o garantisce comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. Il valore terapeutico aggiunto scende a moderato o scarso quando gli effetti del medicinale sulla qualità della vita dei pazienti sono limitati e gli unici vantaggi riconducibili, ad esempio, alla previsione di vie di somministrazione più favorevoli. L'ultimo livello è infine associato alla totale assenza di beneficio clinico aggiuntivo rispetto ai medicinali già disponibili.

Per la corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco, infine, viene considerata anche la qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta, valutate secondo il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), che potrà risultare alta, moderata, bassa o molto bassa.

Il giudizio di innovatività verrà formulato quale esito della valutazione congiunta di questi tre parametri. Potranno essere considerati innovativi i farmaci ai quali siano stati riconosciuti, in relazione alle singole indicazioni, un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "massimo" o "importante", ed una qualità delle prove "alta". L'innovatività non potrà essere riconosciuta, invece, in presenza di un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come "scarso" o "assente", oppure di una qualità delle prove di livello "bassa" o "molto bassa". Per i farmaci con indicazione per

malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, nella valutazione della qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà di condurre studi clinici. In tali casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, sarà possibile attribuire l'innovatività anche sulla base di prove di qualità "Bassa". Il riconoscimento dell'innovatività, che può essere anche "condizionata", è imprescindibile per l'accesso al Fondo dei farmaci innovativi o dei farmaci innovativi oncologici e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente. La durata massima del riconoscimento dell'innovatività e dei benefici conseguenti fissata dal legislatore è di trentasei mesi.

Governare l'innovazione

Riconoscere la vera innovazione è la premessa essenziale per tradurla in valore aggiunto in termini di salute dei pazienti, e governarla efficacemente significa garantire che in futuro i cittadini possano continuare a beneficiare di un accesso equo e sostenibile alle terapie che i progressi della ricerca ci metteranno a disposizione.

Non è semplice prevedere i prossimi scenari, comprese le proiezioni della spesa sanitaria, che sarà influenzata anche dalla rilevanza dei benefici che le future terapie consentiranno di raggiungere. I programmi di ricerca e sviluppo, infatti, coinvolgono molteplici aree terapeutiche, prefiggendosi di offrire opzioni di trattamento anche per bisogni precedentemente non soddisfatti o per nuove popolazioni target, talvolta a elevata prevalenza, come nel caso della talassemia.

Per non farsi trovare impreparati, l'ondata di innovazione richiede scelte lungimiranti e che innovativi siano anche gli strumenti messi in campo per gestirla. In questa direzione è orientata l'attività dell'AIFA, che sta già applicando una serie di strumenti avanzati di valutazione farmaco-economica

delle terapie farmacologiche (HTA), in cui diventa decisivo integrare anche la prospettiva della società, ossia le ripercussioni positive, quantificabili in termini di risparmi, che l'efficacia di una terapia genera su abilità produttiva e lavorativa, costi sociali di assistenza, impatto sulla vita familiare e sociale, misure di qualità della vita.

Anche nel caso dei farmaci innovativi, ovviamente, principio etico, responsabilità sociale e sostenibilità economica del sistema costituiscono i tre principi cardini che guidano l'AIFA nell'attività negoziale.

Fondamentali, sul versante dei finanziamenti, sono anche misure ad hoc, rese strutturali, come lo stanziamento dei due fondi previsti dalla legge di bilancio 2017 e l'affermazione di nuovi approcci, in grado di archiviare la concezione della spesa sanitaria ispirata alla logica dei silos e programmata sul breve periodo. Non solo i benefici clinici, infatti, ma anche i costi elevati delle nuove terapie dovrebbero proiettarsi su medio-lungo termine. Se è vero che le decisioni e la valorizzazione dell'innovazione va condotta nel presente, garantendo costi sostenibili per il sistema attuale, la portata complessiva dei benefici sarà quantificabile solo a distanza di anni.

Altri strumenti per gestire l'innovazione sono i Registri di Monitoraggio, grazie ai quali l'AIFA è in grado di avere, attraverso la rivalutazione costante dei profili rischio/beneficio e beneficio/prezzo dei medicinali, una puntuale verifica del ritorno in termini di salute prodotta, e la condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche (MEA) mediante il dialogo precoce, che consente di anticipare la valutazione sulla sostenibilità dei farmaci che potrebbero essere immessi sul mercato.

I nuovi scenari, infine, impongono di concepire in un'ottica globale e integrata non solo i modelli di finanziamento delle terapie ma, più in generale, i sistemi sanitari e la gestione dei budget dedicati alla spesa per la salute. La funzione della cooperazio-

ne tra gli Stati in quest'ambito è destinata dunque ad accrescere la sua rilevanza. È presumibile, infatti, che per le dimensioni – planetarie – che hanno assunto, le questioni sollevate dall'interrelazione tra innovazione, accesso alle cure e sostenibilità non possano essere affrontate ancora a lungo esclusivamente all'interno di confini e logiche nazionali. Per fronteggiare una realtà profondamente mutata negli ultimi anni, e che promette di non arrestare il suo processo di metamorfosi, occorre una condivisione più ampia di politiche e strategie. Risponde a questa esigenza, ad esempio, l'istituzione del "Comitato La Valletta", avvenuta lo scorso 8 maggio a Malta nel corso della riunione dei Ministri della Sanità UE dei Paesi del Mediterraneo. Del comitato tecnico, che si è riunito a ottobre anche a Roma proprio in AIFA, fanno parte, oltre nostro Paese, anche Spagna, Portogallo, Malta, Grecia, Cipro, Romania e Irlanda: lo scopo è esplorare le possibili vie di una volontaria cooperazione nella condivisione delle informazioni, identificazione delle le best practices, dei farmaci e delle terapie innovative, e individuare possibili meccanismi per una negoziazione dei prezzi e approvvigionamenti comuni.

Tutte queste riflessioni hanno un fattore comune che ritengo indispensabile: il coraggio. Individuare strade mai percorse nella consapevolezza che ogni decisione ha una ricaduta sulla vita reale delle persone, che non sono semplici numeri ma storie fatte di passato e futuro, è una sfida quotidiana.

È responsabilità quindi di ciascuno di noi far sì che il futuro dell'innovazione si realizzi sempre attraverso una visione etica, la concreta sostenibilità, mai dimenticando lo sguardo compassionevole verso la vita.

Italian Health Policy Brief

Anno VII - N° 4 - 2017

Direttore Responsabile

Stefano Del Missier

Direttore Editoriale

Marcello Portesi

Editore



Altis Omnia Pharma Service S.r.l.
Viale Sarca, 223
20126 Milano

Contatti redazione

Tel. +39 02 49538300
info@altis-ops.it

www.altis-ops.it

Comitato degli esperti

Achille Caputi
Claudio Cricelli
Roberto Labianca
Antonio Nicolucci
Annarosa Racca
Francesco Ripa Di Meana
Ketty Vaccaro
Antonello Zangrandi



Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.