

ISSN 2039-9561

SIF
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

Quaderni

della SIF

Anno XIII n.43
Luglio 2017



Costo e innovazione del farmaco

SIF
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

2
Elementi per una
nuova *governance*
dell'accesso al
farmaco e alle
cure e sviluppo
economico

7
Il punto di vista
dell'EMA

18
Il ruolo delle
regioni

21
La posizione di
Farmaindustria

23
La valutazione
economica dei
farmaci

26
Real World Data
nelle politiche
farmaceutiche

Società Italiana di Farmacologia
Riconosciuta con D.M. del MURST del
02/01/1996 Iscritta nel registro delle Persone
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 467
pag. 722 vol. 2°

SEDE LEGALE
Viale Abruzzi 32, 20131 Milano

SEDE OPERATIVA
Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano

sif.informazione@segr.it
www.sifweb.org

Consiglio Direttivo

PRESIDENTE
Giorgio Cantelli Forti

PRESIDENTE ELETTO
Alessandro Mugelli

PAST PRESIDENT
Francesco Rossi

SEGRETARIO
Giuseppe Cirino

CONSIGLIERI
Monica Di Luca, Gianni Sava, Marco Scatigna,
Maria Angela Sortino, Luca Steardo, Luigia
Trabace

Quaderni della SIF

DIRETTORE RESPONSABILE
Francesco Scaglione

COMITATO DI REDAZIONE
Andrea Ballerini
Milo Gatti
Davide Grisafi
Pietro Nunnari
Arianna Pani
Maria Elena Scamoni (Segreteria)

COORDINAMENTO EDITORIALE
EDRA S.p.a.

CHIEF OPERATIONS OFFICER
Ludovico Baldessin

RESPONSABILE EDITORIALE
Susanna Garofalo



Pubblicazione iscritta nel Registro della
Stampa, Tribunale di Milano in data 20
settembre 1997, n. 528

STAMPA
Prontostampa S.r.l.

DESIGN
pupilla grafik

SOMMARIO

Editoriale	1
Elementi per una nuova <i>governance</i> dell'accesso al farmaco e alle cure e sviluppo economico <i>P. Bonaretti</i>	2
Il punto di vista dell'EMA <i>F. Cerreta</i>	7
Il ruolo delle regioni <i>A. Curto, G. Scroccaro</i>	18
La posizione di Farmaindustria <i>M. Scaccabarozzi</i>	21
La valutazione economica dei farmaci <i>F. Spandonaro</i>	23
Real World Data nelle politiche farmaceutiche <i>E. Xoxi, L. Pani</i>	26

LA VALUTAZIONE ECONOMICA DEI FARMACI

Federico Spandonaro

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e C.R.E.A. Sanità

La valutazione economica è una metodologia ampiamente consolidata e utilizzata, che trova in campo sanitario, in generale, e farmaceutico in particolare, una delle sue applicazioni più interessanti.

Pur essendo tecnica ampiamente utilizzata anche in altri ambiti, ad esempio quello ambientale, in Sanità ha richiesto importanti adattamenti metodologici, derivanti dalla peculiarità degli "oggetti" di valutazione (farmaci e quant'altro), al contempo assumendo un ruolo essenziale nel contesto dello sviluppo dei sistemi sanitari pubblici. Il postulato delle scelte razionali, ovvero della massimizzazione dell'utilità (la misura del benessere del singolo e delle Società adottato in Economia), richiede la misurazione dei costi e dei benefici delle diverse alternative che si offrono alla scelta.

L'applicazione in Sanità si è quindi concentrata sulle metodologie di misurazione e comparazione dei benefici delle tecnologie sanitarie: ormai sostanzialmente abbandonate le misurazioni monetarie, oggi si privilegia l'utilizzo dell'efficacia (analisi costo-efficacia) e/o della cosiddetta utilità (analisi costi-utilità): la prima è generata sempre più diffusamente da una crescente attenzione all'*Evidence Base Medicine*, mentre la seconda è intesa come olistico beneficio percepito dal paziente in termini di qualità della propria vita. L'Economia privilegia, ove possibile, il secondo approccio, ritenendolo decisamente più corretto e esaustivo.

Di contro, nelle valutazioni economiche è del tutto comune l'ambito di applicazione: l'Economia assume,

infatti, un atteggiamento del tutto non paternalistico, tale per cui le scelte del singolo (adeguatamente informato) sono assiomaticamente razionali; in altri termini la singola persona è ritenuta automaticamente l'unico e migliore arbitro della "ottimalità" (o efficienza come dicono gli economisti) delle proprie scelte e comportamenti (in un contesto di risorse scarse). Di contro, il decisore pubblico ha di fronte un problema di perseguimento del benessere sociale, e questo richiede la "messa a punto" di metodi corretti e trasparenti per la definizione delle priorità e, di conseguenza, per il perseguimento dell'efficienza. Solo scelte ottimali, nel senso della massimizzazione del rapporto fra benefici e costi sostenuti: in altri termini, solo scelte efficienti permettono, in condizioni di risorse scarse, di massimizzare l'utilità sociale prodotta; nel caso in questione, il tutto si declina come massimizzazione della salute prodotta con le risorse disponibili e quindi il tutto assume un evidente contenuto etico.

Non è quindi un caso che l'applicazione della metodologia si sia andata affermando progressivamente, in corrispondenza con l'accelerazione dell'avvento sul mercato dell'innovazione (o se vogliamo delle opportunità terapeutiche) e del contestuale rallentamento della crescita delle risorse economiche: situazione che genera una condizione di risorse oggettivamente scarse, in quanto le "opportunità" superano le "disponibilità".

In un siffatto contesto, le misure classiche del settore sanitario, quali

l'efficacia o la sicurezza, diventano condizioni necessarie, ma non sufficienti, ai fini della allocazione ottimale delle risorse. Lo è, invece, la costo-efficacia (o costo-utilità), nella misura in cui siano stati correttamente misurati i costi e benefici generati dalla stessa efficacia e sicurezza.

Sintetizzando, efficacia e sicurezza sono le unità di misura delle scelte cliniche, mentre la costo-efficacia (o CE, acronimo che da ora useremo per indicare tanto la costo-efficacia quanto la costo-utilità) lo è delle scelte etiche di allocazione ottimale (o efficiente) delle risorse sociali.

Postulato della tesi precedente è che la valutazione economica dovrebbe condizionare le scelte di rimborsabilità, mentre non dovrebbe condizionare quelle cliniche, che anzi dovrebbero a quel punto risultare "libere" da ulteriori condizionamenti economici: in altri termini, se la valutazione economica ha portato a ritenere socialmente meritorio rimborsare (e quindi mettere nell'ambito dei diritti di cittadinanza, a carico della solidarietà sociale) una opportunità terapeutica o tecnologia (un farmaco ad es.), il medico dovrebbe poi prescriberla in "scienza e coscienza", non dovendo più essere costretto a valutarne il costo, né assoluto, né relativo, bensì solo l'appropriatezza clinica e organizzativa di erogazione.

Convitato di pietra nel ragionamento sin qui svolto, sono i limiti, peraltro numerosi, della valutazione economica: alcuni metodologici, altri meramente applicativi.

Senza pretesa di esaustività, la maggiore debolezza metodologica è la unidimensionalità dell'approccio,

regolato dal solo principio di efficienza (massimizzazione della salute ottenuta con l'allocazione di risorse scarse). A scanso di equivoci, nella richiamata unidimensionalità sono già incorporati gli effetti della efficacia e della sicurezza: ad esempio anni di vita "salvati" con il farmaco o persi con gli eventi avversi, nonché i costi del farmaco e delle eventuali complicanze, etc.. Il problema della unidimensionalità è, quindi, da ricercarsi nell'assenza di valutazioni distributive; esemplificando, dall'assenza nell'approccio di pesi capaci di distinguere fra X anni di vita resi disponibili ad un solo soggetto e X/100 anni di vita resi disponibili a 100 soggetti.

Evidentemente, in tema di problemi distributivi, il ragionamento si estende alla comparazione del "valore" di un beneficio di salute a favore di un giovane o di un anziano, di un uomo o di una donna, di un acuto o di un cronico, e così via.

Per inciso, notiamo che la vera "scommessa" dell'HTA (*Health Technology Assessment*), inteso quale movimento culturale per il riconoscimento dell'intrinseca multidimensionalità della Sanità, non è quindi quella di coniugare l'efficacia o la sicurezza con la CE, quanto quello di incorporare dimensioni, eminentemente di tipo distributivo, sin qui escluse dall'analisi, e affrontabili con approcci etici, giuridici etc.

Un'altra considerazione che discende dalle precedenti argomentazioni è relativa al concetto di innovazione. Sembra fuor di dubbio che premiare l'innovazione abbia il senso di premiare il valore sociale di una nuova tecnologia, quale un farmaco: se non ci si riferisse a questo, il giudizio sull'innovazione sarebbe fuori della "giurisdizione" dei decisori pubblici.

In assenza di valutazioni distributive, il valore sociale è però già esaustivamente colto dalla CE: il valore sociale è dato dal beneficio di salute prodotto, e più è alto e più giustifica una maggiore disponibilità a pagare per quella

tecnologia/farmaco da parte della Società. Discostarsi dal principio di proporzionalità fra beneficio e disponibilità a pagarne i costi, conduce a distorsioni e ad una non ottimale allocazione delle risorse pubbliche. Inizia, quindi, ad avere senso parlare di innovazione come criterio decisionale (altro rispetto alla CE), nel momento in cui entrano in gioco altre variabili. Ad esempio, il concetto di innovazione terapeutica: ma, declinandosi in termini di "dimensione" assoluta o relativa del beneficio, anche esso è già compreso nella CE e, considerarlo come criterio aggiuntivo, o rappresenta una inutile (e distorsiva) duplicazione, o implica una valutazione distributiva, secondo la quale, (ad esempio) 1 anno di vita guadagnato da un paziente varrebbe più (o meno) di 12 mesi di vita cumulati da più pazienti, e un anno di vita in più con una aspettativa residua di altri 12, varrebbe diversamente da un mese di vita con una aspettativa residua di 1 anno...

Analogamente si può ragionare sull'introduzione, peraltro frequente, di indicazioni di gravità della patologia: ci si può chiedere su quale base logica 6 mesi di vita aggiuntivi dovrebbero essere socialmente più meritori di n anni in cui si ha un significativo guadagno di qualità di vita (evitando per semplicità di entrare nell'algebra dei QALY).

Non si vuole sostenere che valutazioni distributive di questo genere non possano essere giustificate, quanto notare che l'Economia, prudentemente, non si è sinora spinta ad introdurle per assoluta carenza di "evidence" sulle loro dimensioni: va ribadito che definire pesi distributivi dei benefici o del valore prodotto è decisamente delicato e ha risvolti etici assolutamente rilevanti: una introduzione, per lo più "implicita", smonta intanto la trasparenza su cui sono fondate le tecniche di valutazione economica (e in generale l'HTA); inoltre, esplicita o implicita che sia, modifica l'allocazione dei benefici rendendola inefficiente.

Il *trade-off* fra efficienza e equità è tema

essenziale ma non risolto nel dibattito sull'economia del benessere, e ignorarlo è colpevole: prima di avvalorare una allocazione inefficiente delle risorse, sarebbe necessario essere certi che il beneficio equitativo atteso sia correttamente misurato.

Da ultimo, sempre su questo tema, si vorrebbe osservare che un'altra corrente di pensiero tende a "premiare" innovazioni che siano potenzialmente foriere di ulteriore innovazione; anche in questo caso il tema è delicato e controverso: preso atto che la CE già premia in modo proporzionale la capacità di innovazione, un premio più che proporzionale destinato a incentivare prospetticamente l'investimento, può trovare giustificazione teorica e pragmatica in presenza di potenziali fallimenti del mercato (pensiamo ad esempio ai farmaci orfani); ma, negli altri casi, sembra difficile sostenere che ci sia una utilità per il settore pubblico nel farsi carico di rischi industriali (peraltro senza certezza di ritorno) che sono invece alla base della logica dell'imprenditoria privata.

Le tematiche relative alle debolezze operative del metodo sono molteplici. Ci focalizziamo su un paio di aspetti, in quanto ci sembra siano di particolare interesse congiunturale.

Il primo riguarda il fatto che la valutazione economica è fondata su un approccio comparativo (non possiamo qui entrare nel merito teorico dell'affermazione) e permette la mera valutazione del maggiore o minore valore della tecnologia A rispetto a quella B, lasciando peraltro alcune aree di indeterminatezza: la tecnologia A potrebbe essere, infatti, migliore ma più costosa di quella B e per decidere diventa necessario definire quanto la Società sia disposta a pagare (e quindi aumentare il budget per la Sanità) per aumentare l'ammontare di salute prodotta.

Essendo proprio questa ultima la situazione largamente più frequente, la soluzione terapeutica che si adotta

diventa estremamente rilevante: se si ritiene di scegliere A, e quindi accettabile spendere di più per la Sanità, allora la scelta B dovrebbe diventare subottimale e quindi essere abbandonata... ma così sappiamo non essere in pratica: entrambe, A e B, diventano tecnologie rimborsate e questo apre la complessa questione di chi (e principalmente come) deciderà quando usare A o B; ma, se è stato ritenuto socialmente meritorio dar accesso alla tecnologia A (ricordiamo più efficace e insieme più costosa), perché qualcuno dovrebbe accontentarsi di B? Sembra eticamente accettabile nel caso in cui per qualcuno B è (contrariamente alla valutazione fatta in media) meglio di A: ma allora perché A e B sono rimborsate indistintamente, ovvero hanno lo stesso *place in therapy*? Inoltre, supponendo che A offra un grande beneficio, ma che il costo sia proporzionalmente molto alto, e al limite finanziariamente insostenibile, come ci si dovrà comportare? Non rimborsandola (o limitando artificiosamente il *place in therapy*) e quindi destinando le risorse in modo sub-ottimale?

Di fatto la CE, o meglio il cosiddetto *value based pricing*, si basa su una equazione implicita secondo cui qualsiasi cifra è sostenibile purché a fronte di adeguato beneficio, perché si tratta di un investimento che produrrà anni di vita in salute, che a loro volta produrranno anni di vita produttiva, ovvero reddito che, infine, compenserà l'investimento sociale effettuato: in altri termini, l'ormai famoso *threshold* di 25-30.000 £ proposto dal NICE come massima *willingness to pay* sociale, implica che ogni anno di vita in (piena) salute guadagnato farà crescere di analoga cifra il PIL, lasciando nel medio periodo inalterato il rapporto fra spesa sanitaria e PIL prodotto.

Peccato che negli ultimi anni si sia reso evidente che la crescita delle aspettative di vita, e in generale della sua qualità, abbiano dimensioni largamente superiori a quella della crescita del PIL: come dire che la migliore salute non si trasforma in maggiore reddito e questo riduce

progressivamente la WTP sociale... non si è tanto lontano dal vero, affermando che con gli attuali tassi di innovazione e crescita economica, il *threshold* è ormai molto vicino allo zero, specialmente nei Paesi che crescono pochissimo, come il nostro.

Ci sembra di poter dire che il *value based pricing* rischia di essere contraddetto dai fatti, a meno di volerne fare un uso emendato, e questo introduce al secondo punto.

Un criterio (fra tanti) che sembra di buon senso, è quello che lega la WTP anche al profitto generato per il produttore: il *value based pricing* si basa (con alcune notevoli contraddizioni, ad esempio generatesi con l'avvento dei bioequivalenti) su livelli di prezzo dettati non dal mercato, quanto dalla protezione brevettuale, che genera condizioni di monopolio e quindi sovraprofitto.

La protezione è condizione necessaria per garantire un adeguato ritorno dall'investimento e quindi la remuneratività del settore e, in prospettiva, il mantenimento di condizioni favorevoli all'innovazione. Ma se è vero che l'innovazione è il fine ultimo dell'intervento (di nuovo il caso dei farmaci orfani fa scuola) ove il ritorno dall'investimento generato dal *value based pricing* non sia sufficiente, dovranno prevalere altri tipi di valutazione e incentivi.

Il ragionamento potrebbe essere anche invertito: quando il *value based pricing* genera risultati che consentono ritorni dall'investimento in tempi ridottissimi, quindi una eccessiva "sovra-protezione", potrebbe essere socialmente opportuno correggerlo. In pratica, il *pricing* sul solo valore è ormai troppo spesso insostenibile e altre dimensioni dovrebbero entrare in gioco nelle decisioni economiche finalizzate alla rimborsabilità.

Si apre però un contesto più ampio, qui non trattabile per esigenze di spazio, che riguarda la *governance* internazionale del farmaco e l'exasperazione dei rischi di mercato, fattori che, a parere di chi

scrive, spingono in alto i prezzi ben più degli investimenti in ricerca: data la definitiva impasse a cui corre incontro il metodo del *value based pricing*, una nuova *partnership* fra pubblico e privato e una nuova *governance* del settore non sembrano davvero più procrastinabili. ■