

10. Conclusioni

Il collegamento tra valore, evidenze a supporto del valore e scelte rappresenta ancora oggi oggetto di dibattito scientifico e gestionale dei sistemi sanitari.

La diffusione dei principi di fondo dell’HTA non viene, in linea di principio, messa in discussione. Vi è una generale condivisione:

- della natura multidimensionale e *multi-stakeholder* della valutazione di nuove soluzioni diagnostico-terapeutiche, con l’inclusione anche della prospettiva del paziente;
- dell’esigenza di rafforzare la rilevanza e robustezza delle evidenze a supporto delle decisioni;
- dell’importanza di integrare valutazioni in contesti sperimentali con dati in ambito *real-world*;
- di rendere il più possibile trasparenti e riproducibili le decisioni, riconoscendo comunque la variabilità dei contesti in cui vengono effettuate le scelte (ad esempio, la maggiore o minore pressione dei vincoli di bilancio).

Il fine prioritario dell’HTA è di massimizzare, per date risorse scarse, gli obiettivi di salute, ma anche di rilevare il valore dell’investimento in sanità, raccogliendo evidenze che non solo supportino l’uso corretto di risorse scarse, ma anche la valutazione della coerenza tra risorse disponibili e bisogni di salute.

Il presente rapporto ben richiama, nei diversi contributi, alcuni dei quali riferiti ad HIV, lo sforzo della comunità scientifica e degli operatori socio-sanitari nel dare applicazione reale alle istanze dell’HTA, e in particolare dell’utilizzo di PROMs nella determinazione del valore e nelle scelte conseguenti. Tali scelte riguardano:

- le condizioni di accesso nazionale delle nuove terapie: rimborsabilità, prezzo e ulteriori condizioni di accesso nazionale (quali registri e accordi di rimborso condizionato);

- le politiche regionali e locali: dalla scelta dei centri autorizzati alla prescrizione qualora richiesta a livello nazionale, alla definizione di percorsi terapeutici o diagnostico-terapeutici, alle diverse forme di distribuzione dei farmaci, alle politiche di acquisto, alle differenti azioni di indirizzo del comportamento prescrittivo;
- le decisioni effettive di utilizzo da parte del clinico in presenza di diverse alternative terapeutiche.

Se esiste un generale riconoscimento del ruolo dell'HTA, non altrettanto omogenea è la sua effettiva applicazione.

In primo luogo, non sempre i PROMs sono integrati nel processo di valutazione a livello nazionale e/o regionale e locale.

Esistono paesi in cui la qualità della vita determinata dallo stato di salute (*Health Related Quality of Life*) è strutturalmente riconosciuta nel processo di valutazione del valore per la decisione di rimborsabilità e nella negoziazione dei prezzi o degli sconti su prezzi liberamente determinati dalle imprese (ad esempio, Germania) o integrata in indicatori di esito di sintesi (ad esempio Inghilterra, attraverso i QALYs – *Quality Adjusted Life Years Saved*, ovvero anni di vita guadagnati in condizione di ottima salute). In altri paesi, tra i quali Italia e Francia, il ruolo delle evidenze di impatto sulla qualità della vita è invece ancora piuttosto limitato nella negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci¹, anche se la stessa AIFA ne ha riconosciuto il ruolo nel sistema di determinazione del valore² e i QALYs sono stati esplicitamente richiamati nelle Linee Guida per la compilazione del Capitolo 9 (Capitolo contenente gli eventuali studi di costo-efficacia e *budget impact*) del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo³. Il limitato ruolo della qualità della vita è una scelta difficilmente comprensibile se si insiste sul principio di correlazione tra costo e valore terapeutico aggiunto (che include anche tale dimensione). D'altra parte, lo scetticismo verso i PROMs poggia sulla percezione che ancora oggi gli strumenti di rilevazione della qualità della vita del paziente siano troppo poco solidi e che sia comunque preferibile il ricorso a parametri clinici oggettivi che si assume siano correlati alla qualità della vita del paziente.

Ancor meno rilevante è il ruolo delle preferenze espresse dai pazienti su altre dimensioni quali la modalità di somministrazione dei farmaci, la frequenza delle somministrazioni, l'intervallo libero da trattamento. Per

quanto vi sia uno sforzo nel dare a tali valutazioni un rigore metodologico mutuando metodi utilizzati in altri contesti di espressione delle preferenze, queste ancora oggi non rientrano nel processo di valutazione, se non eventualmente nelle scelte cliniche, in presenza di alternative terapeutiche sovrapponibili rispetto ad altre dimensioni rilevanti per la scelta (benefici e rischi). In altri termini, le preferenze dei pazienti non rientrano nei domini dell'HTA per chi prende delle decisioni di accesso anche se producono, proprio nella percezione dei pazienti, un valore aggiunto. In Italia, ad esempio, il valore terapeutico aggiunto ai fini del raggiungimento del requisito dell'innovatività è determinato dall'entità del beneficio clinico, mentre aspetti che non hanno rilevanza clinica (ad esempio via di somministrazione più favorevole) generano un valore terapeutico aggiunto scarso⁴. In Francia, la modifica della modalità di somministrazione di un farmaco non produce un valore terapeutico aggiunto tale da giustificare un premio di prezzo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili⁵.

In secondo luogo, la trasparenza sui processi di valutazione è ancora piuttosto bassa. Con riferimento, in particolare, ai sistemi di *pricing* per i farmaci basati sul valore, un recente contributo⁶ ha messo in evidenza come la trasparenza (e riproducibilità) sia maggiore nei modelli che poggiano su un collegamento diretto tra valore e costo, basato sul rapporto incrementale di costo-efficacia (in cui l'efficacia è misurata attraverso i QALYs) e relativi valori-soglia (ad esempio, Inghilterra). Per quanto gli eventuali accordi commerciali stipulati per rendere il costo delle terapie coerente con il *range* di valore soglia non siano noti, la presenza di un criterio specifico di valutazione (che peraltro include strutturalmente la qualità della vita), cui siano ricondotti tutti i domini dell'HTA, rende più trasparente e prevedibile *ex ante* il processo negoziale. Nei Paesi in cui tale collegamento diretto non c'è, è più complesso capire se e quanto il sistema di *value-based pricing* sia stato applicato, a meno che non esistano criteri espliciti che colleghino il valore aggiunto al prezzo. In Germania, ad esempio, dove sia il giudizio di valore terapeutico aggiunto sia lo sconto sul prezzo liberamente definito dalle imprese sono pubblicati⁶:

- esistono evidenze di correlazione tra *ranking* attribuito al valore terapeutico aggiunto e premio di prezzo (al netto degli sconti), rispetto al comparatore attivo scelto ai fini del confronto;
- lo sconto rispetto al prezzo dipende però da altri fattori, come la dimensione della popolazione *target* e, quindi, l'impatto del farmaco sulla spesa.

Infine, il riconoscimento economico del valore per il sistema sanitario dipende anche dalle risorse messe in campo. In Italia si è deciso da tempo di introdurre due tetti sulla spesa per farmaci in proporzione alle risorse messe a disposizione dal SSN. La logica *a silos* cui si ispirano i tetti per fattori produttivi non riconosce l'effetto (positivo o negativo) dei farmaci sulle altre prestazioni sanitarie, così come predeterminare in modo rigido *ex ante* le risorse per la sanità pubblica non consente di riconoscere il valore dell'investimento in sanità sul altri settori del *welfare* (riduzione delle giornate di malattia) e sul sistema economico nel suo complesso (riduzione delle giornate di lavoro perse), valore in cui rientrano le dimensioni di vita 'sociale' del paziente oltre il contesto specificamente sanitario. Si ricorda invece che in Inghilterra è consentito, nella costruzione del rapporto incrementale di costo-efficacia, includere il valore economico delle prestazioni sociali remunerate dal pubblico per effetto della malattia, includendo quindi in parte i costi sociali evitati per effetto di una minore progressione della malattia.

È molto difficile che tutti i vincoli all'uso più strutturato e maturo dei PROMs siano superati in tempi rapidi, ma è sempre utile che venga posta all'attenzione di chi effettua valutazioni di HTA la prospettiva del paziente, integrativa rispetto alle evidenze cliniche. È corretto che le evidenze su dimensioni non cliniche (come la preferenza per una nuova modalità di somministrazione) vengano valutate in una scala di priorità che veda comunque al primo posto indicatori clinici *hard*. È ragionevole che le preferenze su una modalità di somministrazione non possano essere l'unico fattore a supporto della richiesta di innovatività, finché l'innovatività sia utilizzata, come avvenuto in Italia, per individuare farmaci meritevoli di un accesso in linea di principio 'facilitato'. Non è detto però che le preferenze non debbano avere un impatto sui prezzi, soprattutto se tali preferenze si traducono in una migliore aderenza al trattamento e la migliore aderenza produca un impatto sull'efficacia, oltre che sulle dimensioni di 'valore' riconosciute su chi indirizza il comportamento prescrittivo. È noto che lo *shift* prescrittivo a favore di nuove formulazioni di farmaci può ridurre le dimensioni del mercato su cui può agire la competizione di generici/biosimilari su formulazioni più vecchie e non più coperte dal brevetto. Ma se l'impatto sul paziente o su alcuni pazienti (e sulle aziende sanitarie) è particolarmente rilevante, lo *shift* non dovrebbe avere solo una connotazione negativa. La solidità delle evidenze nella prospettiva del paziente sarà un fattore rilevante per includere tali evidenze nelle decisioni future, in quanto comunque le risorse rimarranno scarse.

Bibliografia

1. Jommi C, Minghetti P. Pharmaceutical Pricing Policies in Italy. In: *Pharmaceutical Prices in the 21st Century*, Springer, London, 2015: pp. 131-151
2. Ciani O, Federici C, Fornaro G, Rognoni C. Value-based healthcare: Il nuovo approccio di AIFA alla determinazione multidimensionale del valore. *Glob Reg Health Technol Assess* 2020; 7: 9-13.
3. Aifa. Linea guida per la compilazione del Capitolo 9 del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo. Versione 1.0. Maggio 2020 (<https://www.aifa.gov.it/fr/linea-guida-capitolo-9>, ultimo accesso 31 maggio 2020)
4. Determina Aifa 1535/2017, Allegato 1 (Criteri per la valutazione dell'innovatività) (<https://www.aifa.gov.it/fr/farmaci-innovativi>, data ultimo accesso 31 maggio 2020)
5. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit* 2016; 18: 1-122.
6. Jommi C, Armeni P, Costa F, et al. Implementation of value-based pricing for medicines. *Clin Ther* 2020; 42: 15-24.

Gruppo di Studio Fondazione Smith Kline

“Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i PROs”

- Massimo Andreoni, Università Tor Vergata, Roma;
 - Andrea Antinori, IRCCS Spallanzani, Roma;
 - Giovanni Apolone, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
 - Elio Borgonovi, CERGAS, SDA Bocconi e Fondazione Smith Kline;
 - Cinzia Brunelli, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
 - Oriana Ciani, CERGAS, SDA Bocconi;
 - Antonella Cingolani, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico “A. Gemelli”, Roma;
 - Lucio Da Ros, Fondazione Smith Kline;
 - Claudio Jommi, CERGAS, SDA Bocconi;
 - Simone Marcotullio, Consulente Socio Sanitario;
 - Paolo Rizzini, Fondazione Smith Kline;
 - Stefano Vella, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
-