

Valore delle tecnologie sanitarie, HTA, decisioni

Carlo Lucioni¹, Claudio Jommi²

¹Health Publishing and Services Srl, Milano - Italy

²Dipartimento di Scienze del Farmaco Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

Publisher's note: Founded in 2014, Global and Regional Health Technology Assessment has become the reference journal for HTA in Italy, thanks to the outstanding work of his founding editor Carlo Lucioni and his Co-Editor Roberto Ravasio. Starting January 1st, 2017, Carlo Lucioni will step down from the position and Claudio Jommi, Associate Professor at the Università del Piemonte Orientale, Novara, and Scientific Director of the Pharmaceutical Observatory at Cergas, Bocconi University, Milan, will take his role. Their co-signed editorial below focuses on the present and future of HTA and its key role in underpinning a sustainable National Health System in Italy.

Value of health technologies, HTA and decisions

HTA is a multifaceted discipline, and several themes are key to an in-depth analysis of its current and future role in shaping access of new health technologies. The first theme is an accurate definition of innovation (added value); the second is how innovation can be assessed to support an efficient allocation of scarce resources; the third, and perhaps most relevant, is how payers convert health technologies assessment into decisions (reimbursement status, prices and recommendations for their users). In this editorial, each of these themes is briefly discussed with a specific focus on the economic aspects of innovation and the growing role of real world evidence in its definition. Several considerations point to the fact that, without any doubt, HTA will play a critical role in warranting the economic sustainability of the National health system and in properly rewarding innovation adding real value to it.

Keywords: Innovation, HTA, National health system

Una rivista che ha come principale oggetto d'interesse l'insieme delle discipline raggruppate nel contenitore denominato *Health Technology Assessment* (HTA) ha anche la necessità di fare il punto sullo stato dell'arte che lo caratterizza. Le tematiche del suo orizzonte editoriale sono numerose, ma fondamentalmente possono essere ricondotte al tema della valutazione dell'innovazione, al tema di come dare all'innovazione un contenuto anche economico e infine a quello del trattamento "regolatorio" dell'innovazione.

Il primo tema riguarda in particolare modo la definizione di innovazione e le metodologie per misurarla e quantifi-

carla. Il secondo tema riguarda le metodologie per trasformare i livelli di innovazione in indicatori che rispecchino il guadagno di efficienza allocativa generato dall'innovazione e infine, e forse ancora più importante, il terzo tema riguarda il rapporto tra innovazione e soggetti che si occupano di regolare l'ingresso delle tecnologie sul mercato e le relative condizioni di accesso (rimborso, prezzo, raccomandazioni d'uso), definiti soggetti "terzi pagatori", anche se non sempre l'effettivo pagatore coincide con chi ha negoziato le condizioni di accesso.

Cercheremo di trattare separatamente questi tre aspetti, non tanto per approfondirli metodologicamente, cosa non possibile in un breve editoriale, quanto per fare il punto sullo stato dell'arte dell'HTA, con particolare riferimento alla realtà italiana.

L'innovazione

Un primo punto da chiarire è a quale concetto di innovazione si fa riferimento. La visione più comune è quella che riconduce l'innovazione al concetto di valore terapeutico aggiunto. In questo contesto è accettabile l'uso di una definizione assai rozza, secondo la quale è innovativa una tecnologia che sia in grado di migliorare, rispetto all'esistente, l'efficacia e la sicurezza della cura di una determinata malattia, dove nella valutazione dell'efficacia va considerata anche la qualità della vita del paziente. Da ciò discende l'aspetto comparativo del concetto di innovazione, che non può che nascere

Accepted: December 23, 2016

Published online: January 2, 2017

Corresponding authors:

Carlo Lucioni
Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca D'Aosta 12
20124 Milano, Italy
clucioni@aboutpharma.com

Claudio Jommi
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale
Largo Donegani 2
28100 Novara, Italy
claudio.jommi@uniupo.it

dal confronto diretto dell'efficacia della nuova tecnologia con quella delle tecnologie esistenti in quel momento per lo stesso problema di salute. Esiste però un concetto più ampio di innovazione che fa riferimento ad altre dimensioni dell'HTA, tra le quali, ad esempio, il livello di accettabilità per il paziente: in questo senso anche un farmaco che migliora il profilo di accettabilità della terapia (ad esempio, schedule di trattamento più semplici, periodi prolungati di sospensione della terapia, modalità di somministrazione più semplici) sarebbe innovativo. Anche se *disputable*, il concetto di innovazione verrà ricondotto a quello di valore terapeutico aggiunto (migliore profilo di efficacia e/o di rischio).

Si pone quindi il problema della misura dell'innovazione di una nuova tecnologia. Lo sviluppo metodologico dell'*Evidence-Based Medicine* (EBM), storicamente basata sui *Clinical Trial* (CT), ha consentito di risolvere molti dei numerosi problemi conoscitivi che si pongono quando una nuova tecnologia si rende disponibile. Tuttavia, nel momento in cui il prodotto della nuova tecnologia richiede l'autorizzazione a immetterla sul mercato, sulla base dei risultati dei CT Registrativi, come nel caso dei farmaci, non sempre è noto tutto quanto sarebbe necessario sapere per valutare il reale contenuto innovativo della nuova molecola. E non soltanto perché negli studi registrativi presentati si sia fatto ricorso al placebo come comparatore o ci si sia limitati a dimostrare la non inferiorità/equivalenza rispetto all'esistente o anche si sia fatto ricorso a *endpoint* surrogati che richiedono estrapolazioni sui benefici finali per i pazienti, ma soprattutto perché i CT Registrativi mostrano l'efficacia del nuovo prodotto in condizioni ideali, cioè in setting controllati e in pazienti selezionati (con la conseguenza che tali studi sono dotati di un'elevata validità interna, che ne limita però la validità esterna: in altre parole, i risultati sono difficilmente generalizzabili). Non deve stupire, allora, che nel momento della richiesta di immissione sul mercato, i regolatori, che valutano il rapporto rischio-beneficio in senso assoluto, possano non disporre di tutte le informazioni necessarie e si trovino nella difficile situazione di dover valutare se i potenziali benefici clinici, derivanti da una sollecita immissione in commercio del nuovo farmaco, siano o no superiori ai rischi potenziali che potrebbero correre i pazienti quando nella pratica clinica verranno trattati con la nuova molecola. Ancora più complessa è l'analisi dei terzi pagatori che devono (i) valutare in termini comparativi il profilo di rischio e beneficio del nuovo farmaco rispetto ad alternative presenti sul mercato, e (ii) valutare la congruità dei costi che – a seguito dell'immissione – verranno caricati sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Quest'ultima osservazione ci porta al secondo dei punti sopra delineati, e cioè alla valutazione del contenuto economico della nuova tecnologia.

Il contenuto economico dell'innovazione

Ogni valutazione economica si basa sul confronto tra l'ammontare del costo per ottenere un certo beneficio e l'entità del beneficio stesso. In sanità, ma non solo, il confronto avviene al margine, e cioè tra quanto la nuova tecnologia costa in più della cura standard (costo incrementale) e il miglioramento nel risultato terapeutico che ne consegue (efficacia incrementale). Tale confronto, formalizzato nel rapporto incrementale di costo efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness*

Ratio, ICER), è il parametro di base adottato nelle valutazioni economiche applicate alle nuove tecnologie sanitarie. I terzi pagatori devono sempre più spesso confrontarsi con situazioni dove una maggiore efficacia viene rivendicata sulla base di pochi (a volte anche un solo) CT Registrativo e il maggior costo richiesto viene giustificato sulla base degli alti e sempre crescenti costi di ricerca. Da non sottovalutare che, per far fronte all'incompletezza delle informazioni e alla frequente indeterminazione di quelle disponibili, nelle valutazioni economiche è spesso necessario ricorrere a modelli probabilistici di simulazione, sempre più complessi ed elaborati. Il ricorso a modelli, per quanto ben costruiti e trasparenti, rende le conclusioni dipendenti dalle ipotesi adottate, oltre che dai dati che li hanno popolati, solitamente provenienti da una pluralità di fonti.

Le valutazioni sono normalmente finanziate dalle imprese e presentate ai terzi pagatori per giustificare il livello di prezzo richiesto. Le normative/consuetudini adottate dai soggetti pagatori dei principali Paesi europei prevedono sistemi di contrattazione del prezzo delle nuove tecnologie sanitarie, sinteticamente definiti *Value-Based Pricing* (VBP), ispirati a una valutazione della congruità tra costi incrementali e benefici incrementali. Tale congruità viene valutata in modo indiretto o diretto, ovvero calcolando l'ICER. Alcuni studi recentemente condotti si sono proposti di valutare se e in che misura il livello di prezzo concordato per i nuovi farmaci oncologici rispecchi il valore terapeutico aggiunto. In particolare due di questi studi (1, 2), pubblicati su questa rivista, sono giunti alla conclusione che la correlazione tra valore aggiunto e prezzo è molto debole. Una conclusione che evidenzia i dubbi e le difficoltà che, proprio nella logica *Value-Based*, incontrano i pagatori di fronte all'incertezza e incompletezza delle informazioni disponibili al momento della richiesta dei produttori di accedere al mercato con un nuovo farmaco. Quasi certamente è stato il grande numero di nuovi farmaci oncologici che si sono resi disponibili per il mercato a far emergere le reali dimensioni del problema. Essi sono spesso indicati per patologie tumorali per le quali ancora non sono disponibili cure efficaci, e ciò induce ad affrettare i tempi di approvazione, anche a fronte di RCT (*Randomised Clinical Trial*) non sempre conclusivi e di richieste di prezzi elevati.

Uso delle evidenze da parte dei soggetti pagatori: la *Real World Evidence* (RWE)

Quest'ultima considerazione fa emergere il paradosso della VBP - una metodologia consolidata, quanto meno per la parte relativa ai principi e alle logiche della costo-efficacia - che i soggetti pagatori utilizzano sovente senza tenere in adeguato conto uno dei suoi principali parametri, quello della costo-efficacia, a causa dei limiti posti dall'insufficienza delle informazioni fornite dai CT Registrativi. L'incertezza sulle informazioni disponibili e sul conseguente impatto di una tecnologia sanitaria, anche sotto il profilo economico, ha portato alcuni Paesi, tra cui l'Italia, a stipulare con le imprese, nel momento in cui il prodotto viene autorizzato ad accedere al mercato, accordi di rimborso condizionato: i cosiddetti *Managed Entry Agreement* (MEA). Si tratta di accordi che consentono al pagatore pubblico di ridurre il rischio di rimborsare tecnologie che potrebbero ri-

velarsi meno *cost-effective* di quanto atteso sulla base delle informazioni disponibili, e nello stesso tempo consentono alle imprese di accedere più rapidamente al mercato fornendo per tempo ai pazienti una terapia potenzialmente valida. A tali vantaggi potenziali si associa però il problema della raccolta di informazioni in grado di valutare il valore del farmaco (e, quindi, il “giusto” prezzo) dopo la sua immissione in commercio. Se i RCT rappresentano comunque il “gold standard”, perché le evidenze di efficacia prodotte, pur con i limiti sopra evidenziati, hanno una loro solidità, lo stesso non si può attualmente dire delle *Real World Evidence* (RWE), a causa della natura delle informazioni [i *Real World* (RW) *data*] che le hanno prodotte. Un’attenta analisi della qualità delle fonti che hanno consentito la raccolta dei RW data è necessaria per decidere se un certo insieme di informazioni può essere utilizzato per rispondere a una specifica domanda o per sostenere una certa decisione. Le tipologie e le fonti dei RW data sono numerose e diversificate. Secondo le definizioni proposte dall’*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (3), in base alla tipologia di dati raccolti si distingue tra esiti clinici, esiti economici, esiti riportati dai pazienti (ad es. qualità della vita) e così via. In base alle fonti si distingue tra CT successivi all’immissione sul mercato, CT pragmatici, Registri, Database amministrativi, Health survey, Electronic health record e Medical chart review. Affermare la necessità di disporre di RW data per supportare i Decision Maker non significa certo non valutare criticamente tipologia e fonti dei dati. E ancora, non è certo pensabile che i RW data possano sostituirsi alle informazioni raccolte con i RCT. I RW data sono aggiuntivi e complementari, e se dovessero essere in contrasto con quanto già disponibile si dovrebbe concludere che è necessario approfondire la ricerca. In Italia un certo numero di esperienze condotte utilizzando RW data provenienti da database amministrativi, e quindi tipicamente retrospettivi, ha consentito di valutarne vantaggi (disponibilità relativamente immediata su una popolazione ampia) e limiti, essenzialmente riconducibili al fatto che tali database sono ricchi di informazioni su prestazioni e costi ma carenti di informazioni cliniche (diagnosi ed esiti) che possono essere ricavate, ma non sempre, solo indirettamente. Più promettenti sono i Registri, che essendo osservazionali e prospettici consentono di seguire coorti di pazienti affetti da determinate patologie o che assumono un determinato farmaco. Fornendo RW data sulla realtà clinica (procedure ed esiti) di un gran numero di pazienti, seguiti spesso per un lungo periodo di tempo, i Registri sono potenzialmente in grado di fornire alle imprese e ai terzi pagatori le necessarie informazioni per valutare *effectiveness* e *safety* dei trattamenti e anche di valutare, tramite studi di *cost-effectiveness*, se un certo trattamento ha migliorato l’efficienza economica allocativa nel sistema sanitario. Peraltro, il principale limite (del resto, concretamente non superabile) dei Registri risiede nel fatto che essi non consentono l’assegnazione casuale dei

pazienti ai trattamenti come invece avviene nei RCT. In Italia esistono numerosi Registri, recentemente analizzati in un “paper” pubblicato su Politiche Sanitarie (4) e, anche se limitati, vi sono studi basati su dati da essi estratti. Tra questi vi sono i Registri costruiti per seguire l’utilizzo nella pratica clinica dei farmaci assoggettati ai MEA. Per quanto tali Registri siano a oggi limitati ai farmaci (non sono quindi Registri di patologia) e non siano completi sotto il profilo della rilevazione degli esiti, il potenziale informativo sarebbe molto rilevante. Tuttavia, malgrado il tempo passato dalla loro implementazione, non si conoscono a oggi studi basati su dati provenienti da questi registri e i dati non sono di fatto disponibili.

Conclusioni

Le precedenti riflessioni, a nostro parere, mostrano da un lato la disponibilità di metodologie consolidate e sufficientemente solide per la realizzazione di studi di valutazione delle nuove tecnologie e dall’altro la difficoltà di disporre dei dati necessari per realizzare tali studi. Si tratta di studi di cui hanno estrema necessità sia i terzi pagatori per far fronte in modo efficiente e selettivo alle sempre più numerose richieste di immissione delle nuove tecnologie nel mercato sanitario, sia le imprese per sostenere le richieste di rimborso e di prezzo dei nuovi prodotti originati dai loro investimenti in ricerca. In questa situazione, col futuro dell’HTA è in gioco anche la sostenibilità economica del sistema sanitario e la capacità di premiare ciò che realmente rappresenta valore aggiunto per il sistema stesso.

Disclosures

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

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Martone N, Lucioni C, Mazzi S, Fadda V. [Cost-effectiveness evaluation of oncological drugs newly marketed in Italy]. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2014;1(2):31-43. [Article in Italian].
2. Mengato D, Decannas F. [Evaluating national pricing policies of innovative anti-cancer drugs: correlation analysis between costs and survival in 15 European countries]. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2017;4(1):e7-e10. [Article in Italian].
3. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007;10(5):326-35.
4. Sommariva S, Cavazza M, Compagni A, Jommi C. I registri in sanità e la creazione di conoscenza: dai database alla produzione scientifica. *Politiche sanitarie*. 2015;16(3):168-76.