

ROUNDTABLE

“LE NUOVE FRONTIERE DELLA REMUNERAZIONE DEL FARMACO”

Innovazione, evidenza clinica e personalizzazione della terapia

MERCOLEDÌ 15 OTTOBRE 2014

Keynote Speech

Luca Pani

*Direttore Generale
dell'Agenzia Italiana del Farmaco*



RICONOSCERE E PREMIARE L'INNOVAZIONE

Riconoscere e valorizzare l'innovazione e consentirne l'accesso rapido e sicuro ai pazienti in condizioni di equilibrio di bilancio rappresenta una delle sfide maggiori per i sistemi di salute pubblica, come dimostra la ricerca di un prezzo sostenibile per i nuovi farmaci che promettono di eradicare l'epatite C. Innovazione però non vuol dire essere "nuovi", e soprattutto non è un processo acuto, né il frutto di un'intuizione estemporanea, ma un lungo processo misto di cambiamenti strutturali e di complessità che richiede competenze enormi. Il valore dell'innovazione non può essere commisurato esclusivamente ai costi sostenuti per la ricerca e lo sviluppo. Altre considerazioni sono necessarie per poter identificare il valore reale dell'innovazione di un farmaco: tra queste, ad esempio, il beneficio terapeutico aggiunto rispetto ai *competitors*, la prevalenza della patologia, il prezzo richiesto dal produttore. Valutazioni che, con il prossimo arrivo di farmaci "di precisione", potenzialmente più efficaci e sicuri, ma mirati a un dominio sempre più circoscritto di pazienti, devono essere parte integrante del processo regolatorio.

IL FARMACO DEL FUTURO

Negli ultimi 60 anni il trend di efficienza dei processi di ricerca e sviluppo è stato decrescente, con costi in aumento a fronte di un numero di nuovi farmaci in diminuzione e gli investimenti in ricerca e sviluppo e le nuove autorizzazioni non hanno avuto un'influenza sostanziale sull'andamento generale. Questa è una delle ragioni per cui i farmaci stanno divenendo estremamente costosi. Le aziende hanno ormai colto "tutti i frutti dai rami bassi", in altri termini, non è più tempo degli investimenti su farmaci sperimentali che promettono di divenire "blockbuster" e l'industria del farmaco non sempre è in grado di conoscere in anticipo quali farmaci avranno successo equali no.

Nel giro di pochi anni, dai farmaci personalizzati si passerà ai farmaci di precisione, in grado di colpire i tessuti malati risparmiando quelli sani. Nei prossimi decenni raccoglieremo i frutti evoluti della biogenetica: pensiamo alle applicazioni dell'RNA interferente breve di cui non conosciamo la biologia o ancora all'impatto delle ricerche sul microbiota intestinale e sul suo ruolo in diversi meccanismi fon-

damentali della fisiologia umana, come ad esempio le risposte immunitarie. Pensiamo ancora alla fusione tra le biotecnologie e le nanotecnologie, che assottiglierà fino a rendere indistinguibile il confine tra farmaco e dispositivo medico, e agli sviluppi degli investimenti ingenti in soluzioni innovative nell'area del *cognitive computing* (come dimostrano gli investimenti in questo campo da parte di Ibm Watson Group).

Il futuro è già davanti ai nostri occhi e solo dal confronto costante tra pazienti, agenzie regolatorie, rappresentanti dei soggetti pagatori, istituzioni accademiche e industria saremo in grado di acquisire approcci condivisi che ci permettano di essere alla testa del cambiamento e di indirizzarlo al meglio. A questo scenario dobbiamo essere preparati e l'Europa è in grado di recuperare il ruolo di guida sulla scena mondiale.

COME AFFRONTARE LA SFIDA DELL'ACCESSO ALL'INNOVAZIONE

Per affrontare le sfide dell'accesso dei pazienti all'innovazione e della sostenibilità dei sistemi di salute pubblica occorrerebbe accelerare e coniugare le procedure di *Health Technology Assessment* (HTA) e di *Scientific Advice* (SA) nelle fasi precoci di sviluppo dei farmaci e revisionarne il rapporto rischio/beneficio e beneficio/prezzo/rimborso man mano che la loro efficacia e sicurezza viene (ri)verificata nella pratica clinica reale.

L'AIFA si sta muovendo proprio in questa direzione, con la particolarità di coniugare al suo interno le valutazioni rischio/beneficio e beneficio/prezzo/rimborso dei farmaci, assumendo decisioni che hanno un impatto su una popolazione di 60 milioni di abitanti e su un mercato di oltre 30 milioni di euro l'anno.

L'Agenzia ha accelerato le consulenze scientifiche e HTA preliminari e congiunte e adottato i modelli di rimborso condizionato (MEA). Ma il cuore della strategia italiana è rappresentato dai nuovi registri di monitoraggio, database dinamici che collezionano dati epidemiologici certificati e validati provenienti direttamente dalla pratica clinica. I registri consentono di avere informazioni preziose sull'efficacia reale e sull'appropriatezza d'uso dei farmaci per rappresentare gli unici generatori di evidenza regolatoria nella *real life*.

L'utilizzo dei registri renderà possibile la negoziazione e l'accesso al rimborso per singola indicazione terapeutica, un risparmio sulla spesa farmaceutica per i pazienti *non risponder*, un accesso anticipato alle nuove terapie, la raccolta di dati sulla pratica clinica reale e l'ottimizzazione del rapporto costo-efficacia per ciascuna indicazione finché la pratica clinica non avrà fornito evidenze tali da definire il *place in therapy* del farmaco, ossia il suo ruolo nella evoluzione della patologia.

Si tratta certamente di strumenti complessi, che richiedono una grande collaborazione da parte dei medici prescrittori, tuttavia l'esperienza italiana sta suscitando grande interesse anche all'estero.

RETI EUROPEE E POLITICHE UE DEL FARMACO

Per le agenzie regolatore dei Paesi Membri dell'Unione Europea è fondamentale fare rete e condividere dati, informazioni, strategie. Per questa ragione le istituzioni europee hanno assunto importanti iniziative normative nel settore. Tra queste il nuovo regolamento sugli studi clinici, la nuova legislazione di farmacovigilanza, la revisione della "direttiva sulla trasparenza". Iniziative di finanziamento specifiche in materia di salute sono inserite nel Programma "Salute per la crescita", nel Programma europeo di ricerca "Horizon 2020" e nei Fondi strutturali 2014-2020. Tra i prossimi obiettivi, l'Europa si propone il rafforzamento della cooperazione tra gli Stati membri per sfruttare le economie di scala e mettere in comune le risorse nella realizzazione sistematica e nell'armonizzazione dell'HTA, i cui approcci divergono notevolmente da uno Stato all'altro e addirittura anche all'interno dei singoli Stati (come nel caso italiano). La condivisione delle informazioni, la cooperazione e la comunicazione tra Agenzie e Stati dell'UE è importante anche per arginare la minaccia della contraffazione farmaceutica, specie in un mercato che sarà sempre più caratterizzato da farmaci innovativi, biotecnologici e ad elevato costo.

Il mercato del farmaco è un business sempre più attrattivo: basti pensare che un chilo di oro vale 42 mila euro mentre un chilo di anticorpi monoclonali 8 milioni di euro. Il farmaco assume sempre più valore economico; ma così si rischia di perdere di vista il fatto che, prima di tutto, esso è uno strumento di

tutela della salute dei cittadini. E per tutelare la salute bisogna garantire la tracciabilità del farmaco, anche oltre i confini nazionali e comunitari.

IL CASO DEI NUOVI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C

Un banco di prova per gli organismi nazionali che devono negoziare il prezzo dei nuovi farmaci con le aziende farmaceutiche sono i medicinali in grado di debellare l'infezione da HCV. Si tratta di prodotti il cui beneficio terapeutico aggiunto rispetto agli attuali standard di cura è chiaro e il cui rapporto costo-efficacia sembra essere dimostrato in quasi tutti i sottogruppi di popolazione affetta dal virus. Tuttavia, la loro valutazione non può prescindere dalla prevalenza del virus nei diversi paesi europei, dalla richiesta di prezzo del produttore, dal potenziale impatto sulla spesa sanitaria.

Oltre alle nuove terapie per l'epatite C (il primo è stato il sofosbuvir), arriveranno nei prossimi anni molecole innovative come gli anticorpi monoclonali per l'Alzheimer, alcuni antitumorali (es. per il carcinoma mammario, polmonare e coloretale e per il melanoma) e antiretrovirali, con un impatto economico stimato per il Servizio Sanitario Nazionale che va da parecchie decine a diverse centinaia di milioni di euro per i prossimi due-tre anni. Senza alcun dubbio, soprattutto per quanto riguarda la spesa per i farmaci di uso ospedaliero la quota dedicata del fondo sanitario nazionale a questa voce non è più adeguata se si vuole garantire accesso a questi farmaci a tutti i cittadini.

Ma il problema della sostenibilità non riguarda, come detto, solo l'Italia. Se ne discute in tutta Europa e le istituzioni sanitarie sono impegnate a individuare nuove soluzioni. La discussione in corso a livello europeo prevede tra l'altro l'ipotesi di una proposta di una forbice di prezzo (min-max) per farmaci altamente costosi che si basi su aspetti legati al PIL/reddito pro-capite (ad esempio prezzo differenziale), sulla prevalenza (prezzo/volume) e sulle tipologie di rimborso adattivo (genotipizzazione, sub-cluster, il tempo all'evento, ecc.).

È evidente che ci muoviamo in un ambito del tutto nuovo, a fronte del quale dobbiamo interrogarci se le attuali metodologie di HTA siano ancora adeguate a rispondere a questo tipo di sfide e se non sia invece tempo di stimolare approcci sinergici globali.

ATTRARRE LA RICERCA CLINICA

La competizione nell'ambito della ricerca e della sperimentazione clinica si gioca sullo scenario internazionale e solo chi possiede un quadro normativo e amministrativo efficiente e snello e database funzionali di dati validati, integrati e aggiornati può godere di un vantaggio competitivo importante per attrarre nuovi investimenti.

L'Italia ha molti elementi di valore:

- 1) un investimento di oltre 100 miliardi l'anno per moltissimi anni nel Servizio Sanitario Nazionale;
- 2) un punto-contatto tra medico e paziente elevatissimo e unico al mondo;
- 3) un ruolo unico di medici, pazienti e accademia per la scienza regolatoria.

Queste caratteristiche, se accompagnate da una adeguata semplificazione normativa, potrebbero fare del nostro Paese un sito attrattivo e di eccellenza per le sperimentazioni cliniche di fase 2 e 3.

L'Italia ha anche un'industria farmaceutica che si conferma tra le principali colonne del Made in Italy, è uno dei più importanti Paesi produttori ed esportatori ed è terza in Europa (dopo Germania e Francia) e quinta nel mondo (ai primi due posti USA e Giappone) per numero di addetti. Non bisogna disperdere questo immenso valore.

Entro il 2016 tutti gli Stati Membri dovranno adeguarsi al nuovo Regolamento europeo sugli studi clinici (al quale ha contribuito attivamente l'AIFA) che rappresenta un grande fattore di novità nel panorama europeo e che è nato con l'intento di rendere l'Europa più attrattiva nel campo della ricerca clinica. Intanto l'AIFA - nell'ambito dell'imponente programma di rinnovamento radicale dei suoi sistemi informatici, che ha già prodotto l'unica Banca Dati Farmaci nazionale, certificata, pubblica e trasparente, la riprogrammazione dei registri e i primi algoritmi per la gestione dei percorsi terapeutici - ha appena rilasciato il nuovo sistema dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica per la gestione con modalità esclusivamente telematiche degli studi clinici sui medicinali disciplinati dal Decreto Legislativo n. 211/2003, in attuazione della Legge n.189/2012.

LE MINACCE DELLA DEREGOLAMENTAZIONE

Le recenti vicende "Stamina" e "Avastin-Lucentis", ma anche le campagne anti-vaccinali, che dilagano in Europa così come negli altri continenti, dimostrano che gli interessi di soggetti e organizzazioni senza scrupoli esercitano una pressione massiccia sui decisori pubblici, sfruttando la grancassa mediatica e l'influenza di temi sensibili e di forte impatto emotivo sull'opinione pubblica.

Soltanto il rigore del metodo scientifico, la trasparenza dei processi regolatori, un sistema di regole certo e condiviso e la centralità dell'interesse dei pazienti possono preservare il sistema dalle minacce di deregolamentazione e di deriva speculativa e affaristica.

CONCLUSIONI

L'innovazione è il motore della ricerca e dello sviluppo e deve costituire il fondamento dei processi regolatori e delle politiche del farmaco. Esserci e governare le sfide che ci attendono o restare ancorati a un mondo che non esiste più: è questa la grande scommessa da vincere insieme per garantire ai cittadini i farmaci promettenti, sempre più sofisticati e personalizzati, che iniziano ad essere disponibili sul mercato. In questo senso, vorrei stimolare la riflessione di tutte le istituzioni che si occupano di sanità sul fatto che il bene farmaco possa essere inteso non semplicemente come un costo, ma come un valore. Perché l'innovazione si traduca in valore, però, è necessaria una condivisione di intenti e di responsabilità. Solo così si potrà garantire l'efficienza del sistema e rilanciare la competitività dell'intero comparto.

Luca Pani

*Direttore Generale
dell'Agenzia Italiana del Farmaco*