



IL TAVOLO CHE NON C'È

per orientare innovazione e investimenti fra aree diverse della medicina

CNR – Roma - 25 novembre 2013

PREMESSE

- **In termini macroeconomici**, occorre considerare che, in un paese come l'Italia che è in situazione di stagnazione economica, occorre dare priorità a interventi che promuovano lo sviluppo economico e una ri-allocazione delle risorse nelle aree dove maggiore è il contributo al benessere individuale e collettivo. A fronte del progressivo invecchiamento della popolazione e della conseguente crescita dei costi assistenziali, **solo una dinamica di sviluppo positivo dell'economia** può consentire investimenti adeguati per rispondere ai bisogni sanitari tradizionali (assistenza per acuti) ed emergenti (long-term care).
- **Andrà attentamente valutata la ripartizione prospettica delle risorse all'interno della spesa sanitaria, fra componente dedicata al settore farmaceutico** (da sempre iper-regolato e razionalizzato) **e a quello dei prodotti medicali e diagnostici** (ancora da razionalizzare), **rispetto al restante mix di spesa** per l'assistenza ospedaliera e territoriale. Si ritiene infatti che innovazione e razionalizzazione possano sinergizzare significativamente nel disegno di nuovi modelli organizzativi e nei processi operativi, con particolare riferimento agli ospedali e al territorio, senza dover imporre ulteriori futuri sacrifici allo sviluppo dell'innovazione in area farmaceutica e tecnologica.
- **È altresì prioritario una gestione maggiormente razionale dell'introduzione di nuove tecnologie, che riesca a garantire l'accesso all'innovazione quando si presenti supportata da sufficienti evidenze di efficacia clinica e di razionalità economica**, intesa come soddisfacente contributo al miglioramento della salute a fronte di costi aggiuntivi in termini di risorse del sistema sanitario pubblico e delle famiglie. In linea con le migliori esperienze internazionali, l'Italia dovrebbe dotarsi di logiche e strumenti operativi maggiormente in grado di governare l'introduzione delle innovazioni e il loro utilizzo in modo appropriato.

IL FLUSSO DEI DATI COME PRE-REQUISITO FONDAMENTALE PER ESERCITARE UNA GOVERNANCE

La qualità e la sistematicità dei flussi dei dati sanitari è stata unanimemente riconosciuta come un fondamentale prerequisito per l'attuazione di una governance efficiente.

I nodi che andrebbero superati con la massima urgenza, **e le relative soluzioni**, comprendono:

- 1) attuazione sistematica di **procedure di record linkage a livello del singolo paziente**, che realizzino il collegamento tra gli archivi già esistenti (es. prescrizione farmaceutica territoriale,



diagnostica, specialistica e SDO);

- 2) **facilitazione dell'accesso da parte dei professionisti del SSN e dei ricercatori ai data base amministrativi** sopra citati identificando percorsi trasparenti e snelli di accesso ai dati che possano dare adeguata risposta alle esigenze di privacy/riservatezza senza frapporre ostacoli, talora insormontabili, per l'esecuzione delle analisi delle diverse componenti assistenziali derivabili dai data base amministrativi;
- 3) riconoscimento della **criticità costituita dalla mancata registrazione elettronica dei trattamenti somministrati a livello di degenza ospedaliera** e messa in atto delle misure che colmino questo importante "gap" informativo (es. dose unitaria e/o prescrizioni centralizzate).

LE ATTUALI STORTURE DEL SISTEMA DI REMUNERAZIONE DEGLI INTERVENTI ASSISTENZIALI

Sono state riconosciute alcune "storture" dell'attuale sistema di remunerazione degli interventi assistenziali tra cui:

- 1) **il ruolo**, talora esagerato, **costituito dai budget storici** i quali oggi rappresentano il criterio prevalente, ma eccessivamente vischioso ai fini della concessione dei budget futuri; questa caratteristica di staticità dei budget impedisce un veloce finanziamento degli interventi di estrema rilevanza clinica ed economica che, a scadenze irregolari ma prevedibili, vengono resi disponibili dalla ricerca clinica più avanzata. Tra questi si menzionano, in chiave retrospettiva, la terapia tripla per l'epatite C e, in prospettiva, i nuovi e ancora più efficaci trattamenti per la stessa epatite C (previsti per il 2014) nonché le attese terapie per la malattia di Alzheimer (previste per il 2015-2016);
- 2) **la tendenza dei DRG a remunerare in misura uguale ospedalizzazioni e ri-ospedalizzazioni** anche quando queste ultime dipendono da insufficiente assistenza nel territorio.

LO STATO DELL'ARTE NELLA METODOLOGIA DEGLI STUDI CLINICI E RELATIVE CRITICITÀ

La panoramica che è scaturita dal convegno è riportata nel Box 1.

LO STATO DELL'ARTE DEL SETTORE REGOLATORIO E RELATIVE CRITICITÀ

La panoramica che è scaturita dal convegno è riportata nel Box 2.

LO STATO DELL'ARTE DELL'INNOVAZIONE NELLE PRINCIPALI AREE TERAPEUTICHE

La panoramica che è scaturita dal convegno è riportata nel Box 3.



PROPOSTA EMERSA DALLA DISCUSSIONE INTER-DISCIPLINARE

Il dibattito conferma che non esiste attualmente un tavolo in cui si confrontino le nuove opzioni terapeutiche sviluppate in aree diverse. Si riconosce d'altro lato che il beneficio clinico, o meglio la sua misura, dovrebbe essere il principale determinante che orienta il finanziamento dei nuovi interventi terapeutici.

Ciò premesso, e senza disconoscere le difficoltà che derivano dalle terapie che generano un beneficio a lunghissimo termine o che intervengono su indicatori di esito difficili da “esportare” verso modelli trasversali inter-patologia, **si è ritenuto di poter proporre il seguente percorso** che dichiaratamente privilegia le esigenze di pragmatismo e di fattibilità:

- 1) l'attuale stato della governance, in campo di farmaci e soprattutto in campo di dispositivi medici, non confronta sistematicamente i benefici attesi dagli interventi terapeutici con i costi da sostenere per la loro attuazione esprimendo gli uni e gli altri in termini quantitativi; si ritiene indispensabile che questo **rapporto tra i costi e i benefici** (o, in altri termini, il rapporto tra il costo e l'efficacia) **diventi quanto prima una componente da valutare sistematicamente nell'attuale processo decisionale; il costo per anno di vita guadagnato e il costo per qualità-adjusted life year guadagnato**, pur con i noti limiti, sono gli indicatori più usati che la comunità scientifica internazionale mette oggi a nostra disposizione. **il modello NICE**, che si basa sui citati indicatori, **può essere proposto** come base di partenza e quindi **come primo strumento da adottare per l'analisi del rapporto costo-efficacia**, finalizzando questa fase (da collocare nel 2014-2015) al superamento dell'attuale mancanza di criteri espliciti. Nell'attuale situazione della pratica clinica e gestionale si rischia, altrimenti, di premiare come principale driver del processo decisionale l'insistenza del richiedente (sia esso il clinico, l'industria, o una associazione di pazienti);
- 2) in parallelo si ritiene **indispensabile l'inizio di un percorso, verosimilmente complesso, di definizione di un modello di valutazione più evoluto, adattato alle specificità del nostro SSN, condiviso “trasversalmente” dai clinici delle principali aree di intervento terapeutico**, e orientato a definire percorsi e costi standard per le principali patologie. A questo proposito, le principali preoccupazioni riguardano la velocità operativa – essendovi purtroppo innumerevoli precedenti in cui alcuni obiettivi, pur virtuosi ed ambiziosi, sono stati sviluppati con lentezza inaccettabile o non sviluppati affatto – e i costi.



Box 1: DISEGNO DEI TRIAL CLINICI

Proposte per nuovi criteri d'impostazione e progettazione degli studi clinici

- Occorre modificare obiettivi e contenuti della Fase I, incorporando nei trial l'acquisizione di quante più informazioni possibili, per costruire una Fase II più efficace e ricca di indicazioni per la Fase III (se necessaria, con particolare riferimento all'oncologia).
- Occorre ripensare il disegno dei trial di fase III in modo da renderli più vicini, e quindi generalizzabili, alla vita reale.
- Nel disegno dei nuovi trial occorre incorporare quesiti sperimentali che rispondano a quelli che, sempre più frequentemente, le autorità regolatorie ed i payers pongono alle aziende, in relazione a mercato-prezzo-rimborso e alle problematiche più significative dell'accesso. E' essenziale che il profilo dei prodotti in sviluppo consideri quindi, oltre agli aspetti di carattere regolatorio (efficacia, sicurezza), gli elementi essenziali che possono condizionare l'accesso per i pazienti.

Sotto il profilo sperimentale, soprattutto in oncologia, bisogna concepire un cambiamento nella strategia d'impostazione delle sperimentazioni, in quanto in molti casi la disponibilità di studi molto convincenti di Fase II, nonché la rapida obsolescenza nell'individuazione dei comparator, rende talora potenzialmente anacronistico l'attuale obbligo di realizzare di studi di Fase III; una dimostrazione clinica di pari rilevanza scientifica potrebbe oggi essere conseguita con disegni adattativi di sperimentazione o migliorando la già vigente gestione del monitoraggio post-approval basato sui registri nazionali.



Box 2: STATO DELL'ARTE E CRITICITÀ NEL SETTORE REGOLATORIO

Aspetti regolatori nel settore dei farmaci

- Per farmaci il cui valore potenziale si spalma in un periodo molto lungo, vanno concepite formule di adaptive reimbursability che prevedano una tempestiva registrazione e rimborso, con una serie di verifiche e modulazioni del prezzo e rimborso man mano che la documentazione di effectiveness e cost-effectiveness viene raccolta in condizioni di real life.
- Il conditional approval – che potrebbe essere considerato il “cugino” dell’adaptive licensing – si configurerebbe come uno strumento di razionalizzazione per farmaci di particolare efficacia e complessità, utilizzando non tanto i registri, che sono strumenti di appropriatezza, quanto studi di post marketing ben disegnati, che consentano, una volta raccolti i dati dopo 2-3 anni, di riconfermare o ricontrattare il prezzo.
- Molti relatori propongono, sulla carta, la possibilità di disegnare un budget di patologia, collezionando tutta una serie d’informazioni storiche da aggiornare periodicamente, che consenta di valutare l’innovazione puntiforme (sia essa un farmaco, un intervento, un medicale-diagnostico etc. etc.) per gli effetti sull’intero sistema di variabili rappresentate nella patologia. Nei pazienti con più patologie sarà il medico a scegliere qual è la patologia prevalente da affrontare. Una proposta del genere soffre di un problema di fondo: tempi di realizzazione vs. rapida obsolescenza del quadro di riferimento creato

Aspetti regolatori nel settore dei dispositivi medici e della strumentazione hi-tech

- Tutto il mondo della strumentazione hi-tech e dei device necessita di un metodo di valutazione e regolamentazione più maturo rispetto alla situazione attuale e, orientativamente, più simile a quello dei farmaci (registrazione? prezzo contrattato? rimborsabilità prezzo? dispositivo vigilanza? informazione scientifica?), ma che sia comunque in grado di cogliere le specificità che li contraddistinguono. Nella definizione del valore della tecnologia vanno previsti gli effetti dei processi di apprendimento, l’incrementalità delle innovazioni, i costi di addestramento del personale e la garanzia che le strutture destinatarie della nuova tecnologia abbiano le competenze e la possibilità di sfruttare la tecnologia anche in base a record storici.



Box 3: SPECIFICITÀ EMERSE NELLE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE RIGUARDANTI SPECIFICHE PATOLOGIE

Area cardiometabolica

- L'attuale ricerca cardiologica svolta in Italia sugli outliers trova un significativo punto d'incontro con i presupposti della terapia personalizzata che emerge in oncologia.
- Il paziente pre-diabetico e diabetico è sempre più un paziente multi-disciplinare, che richiede quindi un approccio di prevenzione e terapia integrato; il vero outcome non è la prevenzione del diabete ma la prevenzione delle complicanze micro e macro.
- In aree mature della medicina, come alcune aree cardiovascolari come l'ipertensione, occorre un tavolo della compliance e dell'aderenza terapeutica che, per generare risorse, utilizzi al meglio gli interventi terapeutici disponibili; anche perché, se utilizzati solo al 50%, è difficile stabilire il loro reale valore nella real life.
- Una considerazione di fondo riguarda infine l'estrema difficoltà di calcolare il beneficio in condizioni cliniche quali ipertensione, diabete e dislipidemia, nelle quali l'evidenza dei trial è limitata a pochi anni, mentre i pazienti si trattano per aspettative di vita di 20-30 anni (estrapolando i dati). Per colmare il gap si dovrebbe idealmente valutare il beneficio della terapia a lungo termine come capacità di prevenire o ritardare la progressione del danno d'organo asintomatico: cosa non facile per i limiti delle misure attualmente disponibili. Quanto sopra va tenuto ben presente in quanto riduce il valore predittivo delle valutazioni che si fanno oggi, inevitabilmente basate su approssimazioni ed inferenze. Riconoscere questo grosso limite è importante per individuare soluzioni future: l'argomento è all'ordine del giorno nell'attuale ricerca clinica cardiovascolare.

Area Neurologica

- In neurologia il principale problema per le malattie croniche, come l'Alzheimer, è il lungo tempo d'incubazione e il fatto che quando si manifesta il sintomo non ci sono più aree di recupero sul piano terapeutico. Quindi si tratta di definire sistemi che possano diagnosticare ed aggredire il processo patogenetico non appena scoperti i primi sintomi della malattia, selezionando i pazienti ad alto rischio con un sistema di diagnosi a step di raffinatezza e costo crescente, come in una struttura piramidale, per evitare spreco di risorse.

- Sempre nella neurologia, nella progettazione dei trial, occorrerà verificare l'efficacia dei farmaci con disegni che tengano conto del reale sviluppo della patologia nel tempo. Ad es. nella sclerosi multipla un immunomodulante dal profilo farmacologico impegnativo, va studiato tenendo conto non solo delle fasi di somministrazione, ma occorre prevedere una verifica anche per quello che succede al paziente nelle fasi di sospensione (effetti rebound). Quindi il trial va dimensionato sul decorso più probabile della malattia, in base alle informazioni attualmente disponibili.

Area Epatologica

- Entro 12-15 mesi si renderanno disponibili nuovi trattamenti per l'epatite C dotati di efficacia notevolmente superiore a quella attuale e capaci di consentire ipotesi, impensabili solo pochi anni fa, di eradicazione della malattia. I costi da sostenere in questo campo negli anni a venire appaiono ingentissimi, il che sottolinea l'esigenza di superare le scelte storiche basate essenzialmente su criteri qualitativi e di mettere in atto nuove modalità decisionali capaci di considerare la "quantità" di beneficio prodotto (quanto meno per il paziente "tipico" o base-case) rispetto ai costi aggiuntivi.

Area Oncologica

- Il carico assistenziale e di costi per il SSN sarà sempre più rappresentato, non tanto dai pazienti che guariscono, ma dai pazienti oncologici cronici, che assorbiranno, in funzione della più lunga sopravvivenza, risorse crescenti in termini di farmaco-terapia, accertamenti diagnostici, assistenza ospedaliera e domiciliare.
- Il settore è caratterizzato dalla proposta di nuove e sempre più costose soluzioni terapeutiche, che si presentano al clinico sotto forma di combinazioni di farmaci, in "evoluzione caleidoscopica" (... "continua evoluzione del comparator ideale") e in rapida obsolescenza.
- Il farmaco andrà valutato in futuro non solo come "individuo terapeutico" ma anche come parte di un complesso processo di cura o strategia terapeutica. In questo contesto, un eventuale effetto del farmaco che determini la riduzione del volume di un tumore (anche in assenza di un impatto sulla OS) può rappresentare un valore apprezzabile se lo rende operabile e/o prepara la strada a successivi più efficaci interventi terapeutici.
- Per le modifiche suggerite dall'esperienze sperimentali svolte dagli oncologi, in tema di strategia di impostazione dei trial di Fase I, II e III, v. Box 1.



Redatto e approvato da:

Giuliano Buzzetti

Segretario Consulta Cardiovascolare, Milano; Segretario Gruppo 2003, Milano

Americo Cicchetti

Dipartimento di Scienze dell'Economia e della Gestione Aziendale – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Filippo de Braud

Direttore Dipartimento Oncologia Medica, Primario Divisione Oncologia Medica I – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Maurizio de Cicco

Vice Presidente Farindustria, Roma

Mauro De Rosa

Presidente SIFACT – Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia, Milano

Giovanni Fattore

Direttore Dipartimento di Analisi delle Politiche e Management Public & CER GAS – Università Bocconi, Milano

Eleuterio Ferrannini

Dipartimento di Medicina Interna – Università degli Studi di Pisa

Antonio Gasbarrini

Professore ordinario di Gastroenterologia, Policlinico Gemelli – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Gian Franco Gensini

Presidente Società Italiana Telemedicina e Sanità Elettronica, Firenze

Vice Presidente 1° Sezione del Consiglio Superiore di Sanità, Roma

Aldo Pietro Maggioni

Centro Studi ANMCO – Fondazione “per il Tuo cuore” HCF-ONLUS, Firenze

Giuseppe Mancia

Professore Emerito di Medicina, Università Milano Bicocca

IRCSS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Andrea Messori

Dirigente Farmacista, Unità di HTA, Area Vasta Toscana Centro, Firenze

Paolo Maria Rossini

Dipartimento di Geriatria, Neuroscienze e Ortopedia – Istituto di Neurologia Università Cattolica del Sacro Cuore, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Roma

Giovanna Scroccaro

Dirigente Servizio Farmaceutico Regione Veneto, Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria, Venezia

20 dicembre 2013