

Algoritmi: dal valore al prezzo

Il prezzo e il valore dei nuovi farmaci non sono correlati.
Quale contributo è atteso dai nuovi strumenti?

Il tema del valore del farmaco connesso alla determinazione del prezzo può apparire un argomento scontato per la maggior parte dei paesi europei che hanno in piedi un sistema di negoziazione dei prezzi con la finalità di garantire la sostenibilità dei vari Servizi Sanitari Nazionali. Rappresenta invece una novità il fatto che negli USA, paese nel quale il prezzo è sostanzialmente libero e la spesa sanitaria è coperta da assicurazioni, il tema del prezzo dei farmaci (considerato oggi troppo alto) sia uno dei temi centrali, dibattuto non solo dalla comunità scientifica^{1,2}, ma anche dai quotidiani internazionali³ ed è addirittura al centro della campagna elettorale delle prossime Presidenziali^{4,5}.

Le ragioni possono essere capite attraverso la lettura di un recente editoriale del *NEJM*¹. Il motivo principale è da ricercarsi nel fatto che fino al 20% del costo dei farmaci, nonostante Medicare, rimane a carico del paziente. Va da sé che con i prezzi dei farmaci troppo alti una quota del 20% di compartecipazione incide significativamente sui risparmi accumulati o sul tenore di vita. L'editoriale del *NEJM* si concentra molto sui farmaci oncologici e riprende il trial del nivolumab che, raggiungendo nel carcinoma renale una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi in più rispetto all'everolimus, avrebbe un costo di 65.000 \$. Il paziente quindi dovrebbe pagare "di tasca propria" circa 13.000 \$. Si consideri che più della metà degli assistibili da Medicare ha un reddito mediano annuale di 24.150 \$. Con questo sistema inizierebbero anche a essere documentati i casi nei quali i pazienti interrompono trattamenti efficaci per ragioni esclusivamente economiche.

Si intuisce quindi perché negli USA il dibattito sull'efficacia dei principali strumenti negoziali e sulla loro eventuale applicazione sia molto attuale. Particolare interesse suscita l'approccio delle analisi costo-efficacia con la declinazione secondo il modello del Regno Unito che prevede un costo incrementale standard per i nuovi farmaci non superiore a circa 40.000 \$ per ogni anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità della stessa (QALY). Tuttavia viene portato come limite delle analisi costo-efficacia l'impossibilità di distinguere comparativamente il valore dei diversi trattamenti e di tenere conto dei diversi percorsi terapeutici ricevuti in precedenza. Si pensi ad esempio ai nuovi farmaci antitumorali. Essi, molto spesso, sono usati in combinazione (aggiunti in add-on) con altri farmaci ad alto costo in pazienti che provengono da linee di trattamento precedenti, sempre ad alto costo, e con risultati limitati in termini di beneficio. A quel punto diventa difficile capire la misura in cui il costo incrementale di un singolo farmaco sia correlabile al QALY. Il contesto attuale, dove i prezzi dei nuovi farmaci aumentano più velocemente dei benefici offerti, rischia di minare un sistema di rimbor-



Francesco Trotta

Dipartimento
di Epidemiologia
del Servizio Sanitario
Regionale del Lazio

so basato sulle analisi costo-efficacia. In ogni caso, oggi il sistema basato sui QALY rappresenta uno standard trasparente cui riferirsi per decidere come allocare le risorse.

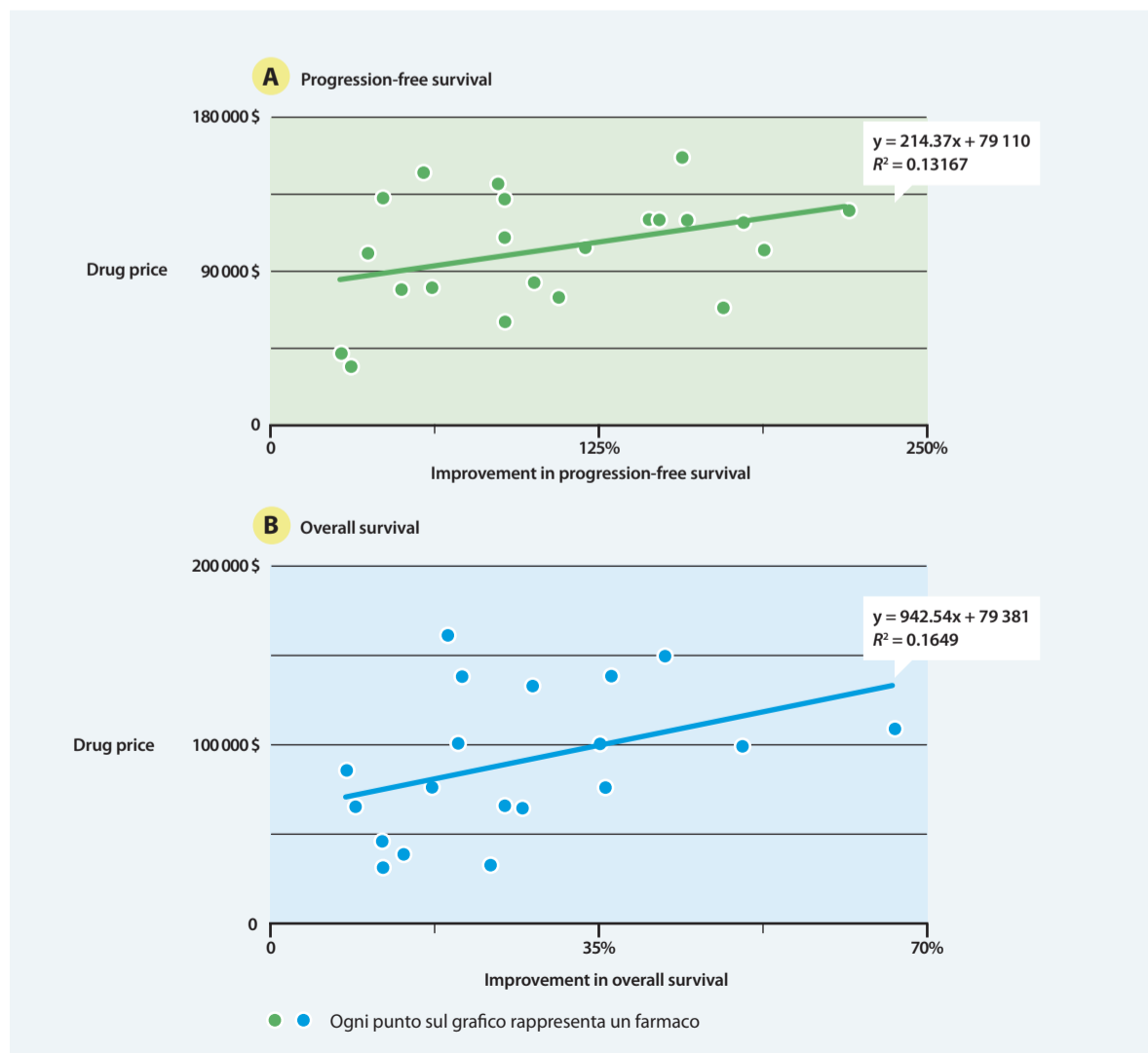
L'editoriale del *NEJM* pone inoltre l'accento su un concetto importante: determinare il prezzo dei nuovi farmaci come funzione della numerosità della popolazione di pazienti da trattare. I nuovi farmaci (antitumorali, anti-infettivi, cardiovascolari) presentano prezzi elevati (una volta tipici dei farmaci orfani) nonostante siano indicati per trattare condizioni che hanno un'alta prevalenza (centinaia di migliaia di ammalati). In questo caso qualunque misura negoziale si decida di adottare, sarebbe probabilmente insufficiente a garantire la sostenibilità del sistema. A tal proposito, si

rileva che alcune istituzioni negli USA, come ad esempio l'Institute for Clinical and Economic Review, iniziano a correggere le analisi costo-efficacia per la prevalenza della malattia da trattare.

Ulteriore novità riguarda la proposta di usare algoritmi per calcolare il prezzo dei farmaci. Uno di essi, disponibile pubblicamente (www.drugabacus.org), permette all'utente di monetizzare in modo graduale una serie di sei fattori specifici che compongono il prezzo di un farmaco. I fattori sono: il QALY, la tossicità/sicurezza, l'innovatività, il costo dello sviluppo, la rarità della malattia e la numerosità della popolazione da trattare. Il limite principale di questo algoritmo è la riproducibilità e infatti l'identificazione dei margini economici di ogni fattore che compone il prezzo è soggettiva. Altro limite è rappresentato dal fatto che alcune variabili dell'algoritmo sono molto simili (ad esempio la rarità della malattia e la numerosità della popolazione da trattare).

Il dibattito che avviene negli USA è utile per fare una riflessione sul valore e sul prezzo dei farmaci trasferendola al contesto italiano, il quale registra nell'ultimo anno un deficit stimato di oltre 1.6 miliardi di euro a p.16 →

Analisi di regressione lineare dell'andamento dei prezzi dei farmaci in rapporto all'andamento percentuale di sopravvivenza



Il costo sostenuto dai malati

I pazienti statunitensi inseriti nel programma Medicare ai quali sono prescritti farmaci costosi possono essere esposti a una spesa di migliaia di dollari l'anno, anche quando l'assicurazione sostiene il grosso della spesa per la terapia. Ecco la proiezione della spesa 2016 per una serie di farmaci tra i maggiormente prescritti.

Per terapie oncologiche		Costo totale
Revlimid	11,538 \$ spesa sostenuta/anno	182,973 \$
Gleevec	8,503 \$	122,804 \$
Zytiga	7,227 \$	97,025 \$
Per l'epatite C		
Harvoni	7,153 \$	95,541 \$
Sovaldi	6,608 \$	84,925 \$
Viekrya Pak	6,516 \$	82,936 \$
Per la sclerosi multipla		
Copaxone	6,448 \$	73,922 \$
Tecfidera	6,235 \$	69,393 \$
Avonex	5,979 \$	64,074 \$
Per l'artrite reumatoide		
Humira	4,864 \$	42,059 \$
Enbrel	4,872 \$	41,499 \$
Orencia	4,413 \$	38,407 \$

Nota: il costo è calcolato sulla base dei costi dei prodotti in farmacia e per le dosi usuali.

Fonte: analisi della Georgetown/Kaiser Family Foundation su dati dei Centers for Medicare and Medicaid Services.

da p.15 → sulla spesa farmaceutica ospedaliera che include la maggior parte dei farmaci ad alto costo.

Il quadro che emerge dalla storia recente è tutt'altro che confortante, poiché sempre più spesso troviamo casi in cui valore e prezzo del farmaco non sono correlati⁶. Storicamente un prezzo alto viene motivato con la necessità da parte delle aziende di "far rientrare i costi" sostenuti per la ricerca, lo sviluppo e la produzione, anche se sono scarse le evidenze sulle variabili reali che compongono di fatto il prezzo dei farmaci⁷. Di recente, con il caso dei farmaci antiepatite C o quello del daraprim della Touring Pharmaceuticals, emergono al-

Ma non ci si può limitare solo a questo. Sarebbe utile che la declinazione delle componenti del prezzo/valore fosse un processo iterativo e modificabile in modo sistematico successivamente all'approvazione (ogni 2 anni?). Bisognerebbe considerare nuovi eventi avversi o l'aumento della frequenza degli stessi come una diminuzione del valore/prezzo del farmaco. Gli aumenti del volume di vendita del farmaco ma anche il numero di estensioni di indicazione ricevute andrebbero considerati ai fini della rinegoziazione del prezzo. Ancora, gli studi post-marketing di efficacia e sicurezza comparativa nella popolazione generale devono anch'essi contribuire all'aggiornamento del prezzo/valore. Resta inteso che qualunque criterio si voglia adottare per definire meglio e in modo dinamico il valore del farmaco dovrebbe essere esplicitato al momento dell'autorizzazione e non adottato "in corso d'opera".

Questi elementi, insieme agli strumenti negoziali già in uso, potrebbero concorrere alla sostenibilità del SSN. Infine, non bisogna dimenticare che la salute dei cittadini rappresenta un valore e in Italia è un diritto costituzionale. I governi ricevono sempre maggiori pressioni per assicurare i bisogni di salute della popolazione, ma con risorse finite, se non ridotte, diventa sempre più complicato. Le strategie di cui si sente più spesso parlare prevedono due strade impegnative o difficilmente percorribili in un periodo breve, quali la negoziazione sovranazionale del prezzo dei farmaci o, in casi estremi dove è a rischio la salute pubblica, la sospensione della proprietà intellettuale. ▣

• — •

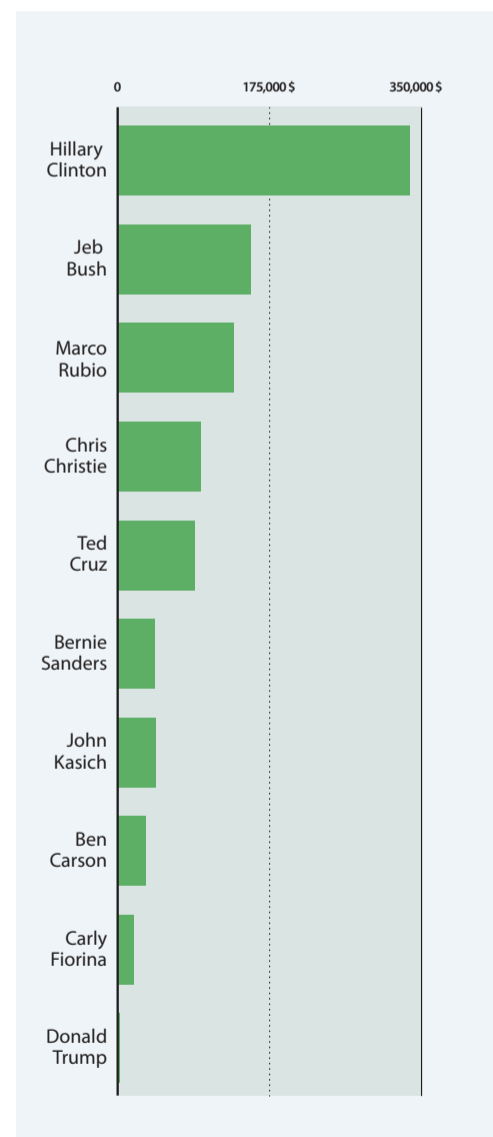
- Bach PB. New math on drug cost-effectiveness. *N Engl J Med* 2015;373:1797-9.
- Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the market for anticancer drugs. *J Econ Perspect* 2015;29:139-62.
- Loftus P. Drugmakers Raise Prices Despite Criticisms. *Wall Street Journal* 2016; 10 gennaio.
- Kimberly L. Not up for negotiations. *US News* 2016; 26 febbraio.
- Kounang N. Big Pharma's big donations to 2016 presidential candidates. *CNN News* 2016; 16 febbraio.
- Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: Innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncology* 2015;1:539-40.
- Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I. Propaganda or the cost of innovation? Challenging the high price of new drugs. *BMJ* 2016;352:i1284.

“Anche la salute dei cittadini è un valore e, in Italia, un diritto costituzionale.”

tre dinamiche che stanno alla base della definizione del prezzo, che sembra determinato intenzionalmente dalle aziende sulla base della massimizzazione dei profitti, in risposta ad operazioni finanziarie ad alto rischio oppure volto a tutelare il "valore" delle azioni degli investitori.

A questo punto occorre fare qualcosa in più. Bisognerebbe provare a quantificare meglio i fattori che possono definire il valore del farmaco al fine di riallineare quest'ultimo al prezzo. In termini di beneficio clinico è scontato dire che il valore è massimo solo a fronte di maggiore efficacia e sicurezza misurati in studi di testa a testa con un comparatore adeguato e su esiti robusti. Il valore è massimo solo se una azienda ha "scoperto" il farmaco e non se ha rilevato il brevetto in fasi di sviluppo avanzate, in cui magari le fasi precoci sono state realizzate attraverso ricerche finanziate con soldi pubblici. Il valore è massimo solo se è realmente possibile l'accesso al farmaco. Il valore è massimo se il farmaco è un cosiddetto "first in class". Questi possono essere elementi da considerare per la definizione del prezzo in una fase iniziale di autorizzazione.

Donazioni di industrie farmaceutiche ai candidati presidenziali statunitensi



Fonte: FEC/Center for Responsive Politics.