

# Innovazione e priorità: le conoscenze utili per decidere

La tempestività della raccolta delle informazioni e il rischio di eccessiva rapidità di adozione

L'innovazione è un'invenzione che è stata messa in pratica con successo e introdotta in un processo esistente, per il raggiungimento di fini precedentemente non conseguiti. Se non implementata con successo e se inefficace nel risolvere il problema o soddisfare il bisogno per i quali è stata ideata e sviluppata, l'invenzione non si trasforma in innovazione. In quanto destinata a risolvere problemi persistenti e irrisolti, l'innovazione è desiderabile e apportatrice di progresso.

Questa semplice congiunzione di "nuovo" e "utile" non ha impedito al tema dell'innovazione in sanità di essere dibattuto a tal punto da trasformarlo improduttivamente in qualcosa di controverso, trascinando la discussione verso definizioni sempre più esasperate di "nuovo" e sempre più elusive di "utile". Il National Institute of Clinical Excellence – ad esempio – ha definito innovazione la realizzazione di un meccanismo di azione di un medicinale diverso rispetto a quanto già disponibile, che comporta una svolta (*step change*) in termini di esiti per i pazienti. Nonostante questa definizione sia altamente fedele al concetto originale di innovazione, comprendendo i criteri di novità e utilità, non è risultato facile trasformarla in uno strumento operativo di discernimento e scelta dell'innovazione. Ne è conseguito uno sforzo concettuale – il *Kennedy report* del 2009<sup>1</sup> – risultato in ben 25 raccomandazioni utili a individuare l'innovazione. Analogamente, quasi tutti gli organismi pubblici deputati a riconoscere l'innovazione hanno sviluppato – e continuano a raffinare – criteri, algoritmi decisionali, liste e tabelle per supportare e orientare i processi di selezione. Più recentemente questi processi di individuazione dell'innovazione (nuova e utile) sono anche stati identificati come processi per l'incentivazione allo sviluppo dell'innovazione. In altre parole il compito non è più solo quello della valutazione dei prodotti



**Luciana Ballini**  
Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna  
Azienda UsI di Reggio Emilia

proposti al fine di coglierne l'innovatività, ma anche quello di fornire uno stimolo affinché i prodotti innovativi vengano sviluppati. Insite nell'incentivazione sono l'efficienza del processo di sviluppo (sostenibilità economica) e la tempestività di accesso al mercato (ritorno economico dell'investimento).

L'associazione innovazione-utilità + incentivazione allo sviluppo pone due questioni ben differenziate: la definizione a priori dell'utilità (il miglioramento desiderato) e la dimostrazione a posteriori dell'utilità (le prove scientifiche).

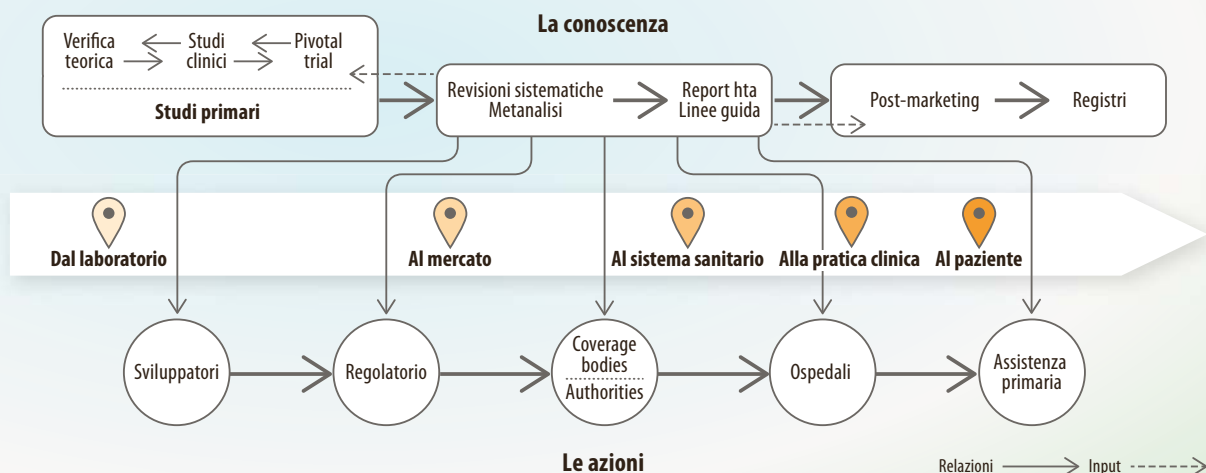
Partendo dalla seconda, l'onere della dimostrazione scientifica dell'utilità è da diversi anni messo in contrapposizione all'incentivazione allo sviluppo: l'industria farmaceutica e – ancora più veementemente – l'industria biomedica attribuiscono agli elevati costi della ricerca, volta a dimostrare l'efficacia relativa dei loro prodotti, eccessive ricadute sui costi di sviluppo e sul rischio di impresa. Il divario temporale tra accesso al mercato e accesso ai pazienti e la non garanzia, anche dopo autorizzazione regolatoria, di rimborsabilità dai servizi sanitari, accentuano il senso di penalizzazione o mancata incentivazione all'innovazione. Lo strumento più diffuso per la valutazione comparativa di un nuovo prodotto rispetto al preesistente, finalizzato a misurarne l'efficacia e sicurezza relativa, le condizioni di sostenibilità economica e di efficace implementazione nei pro-

cessi assistenziali esistenti, è l'*health technology assessment* (hta). L'hta è oggi altamente "sponsorizzata" e recenti iniziative da parte di istituzioni sovranazionali ne stanno promuovendo la diffusione e piena adozione nei servizi sanitari. La risoluzione dell'Organizzazione mondiale della sanità del maggio 2014<sup>2</sup> invita tutti gli stati membri a istituire organismi nazionali di hta per sostenere e garantire continuità ai sistemi sanitari a carattere universalistico, attraverso scelte di allocazione di risorse basate sul migliore rapporto tra beneficio e rischio. L'Unione europea ha realizzato iniziative istituzionali (Direttiva europea sull'assistenza sanitaria transfrontaliera del 2011<sup>3</sup>) che ancorano l'hta alle scelte di politica sanitaria; ha inoltre assegnato sostanziosi finanziamenti per la costituzione, lo sviluppo e il consolidamento di una rete europea di hta (EUnetHTA)<sup>4</sup> e ha infine avviato un iter normativo<sup>5</sup> per la formalizzazione di un processo di hta europeo come strumento di sostegno all'efficienza della spesa sanitaria, indirizzandola verso tecnologie sanitarie efficaci e di stimolo all'innovazione con elevato valore aggiunto.

In virtù del ruolo di sostegno tecnico-scientifico alle decisioni sulla rimborsabilità delle innovazioni, l'hta è spesso chiamata in causa per la sua capacità di condizionare l'accesso alle prestazioni innovative e i tempi con cui questo eventuale accesso si concretizza. Più specificatamente sono state evidenziate le sostanziali differenze, tra le agenzie regolatorie e le agenzie di hta, nei requisiti scientifici richiesti durante la valutazione. Queste differenze, a cui sono imputati costi addizionali di sviluppo a carico dell'industria, hanno sollecitato una sperimentazione di dialogo

## Cooperazione europea nella valutazione delle tecnologie sanitarie

Dal laboratorio al paziente



precoce (*early dialogue*) tra gli sviluppatori di innovazioni e le agenzie di hta. Le finalità di questa sperimentazione sono di:

- ottenere migliore comunicazione e maggiore trasparenza nei requisiti scientifici richiesti dalle agenzie di hta, chiamate a commentare in maniera prospettica sul disegno di studio, analisi statistiche, popolazione, comparatori ed esiti degli studi regolativi;
- rendere più efficiente il processo di sviluppo disegnando trial clinici che possano soddisfare al contempo requisiti regolatori e di hta. Dopo due sperimentazioni finanziate dalla Commissione europea, gli *early dialogue* sono alla loro terza edizione che dovrà risultare nella messa a regime di questa attività in forma istituzionale e permanente.

Un altro sforzo messo in campo dalla comunità di hta, e dalla rete EUnetHTA in particolare, è stato quello di inserire le valutazioni all'interno del ciclo di vita delle tecnologie sanitarie, prevedendo una residua incertezza su alcuni aspetti determinanti il valore relativo di una innovazione sanitaria, risolvibile attraverso la generazione di evidenze aggiuntive. Dalla necessità di armonizzare i metodi e la modalità con cui vengono richiesti dati clinici aggiuntivi riguardo l'efficacia e la sicurezza di una tecnologia innovativa, l'EUnetHTA ha sviluppato e proposto una metodologia trasparente e strutturata<sup>6</sup> che consente di prendere precocemente in considerazione tecnologie sanitarie emergenti a potenziale elevato impatto sulla salute e sulla qualità dell'assistenza. Esplicitando cosa è necessario sapere per decidere l'utilizzo di una tecnologia nella pratica clinica ed evidenziando le principali lacune dei risultati della ricerca, la formulazione di raccomandazioni per la ricerca al termine di una valutazione hta permette di

“Un minore rigore regolatorio andrebbe a svantaggio delle industrie più meritevoli.”

definire quesiti puntuali (obiettivo, disegno di studio e qualità delle evidenze richieste) a supporto di programmi di introduzione precoce di tecnologie sanitarie condizionata dalla raccolta di evidenze aggiuntive e utili a risolvere l'incertezza e a rivedere la decisione di uso condizionato.

Per la velocizzazione di accesso e la maggiore prevedibilità del mercato, la comunità di hta – irrobustita dalla sua costituzione in rete – sta quindi cercando di fornire un contributo, senza compromettere la solidità delle evidenze scientifiche necessarie a una corretta valutazione comparativa del rapporto rischio-beneficio.

Sul fronte regolatorio si stanno cercando e sperimentando proposte che agiscono sulla complessità delle evidenze scientifiche richieste. La sperimentazione dell'*Adaptive pathway*<sup>7</sup> della European medicines agency propone fasi iterative a più tappe di raccolta di evidenze, che consentano iniziali autorizzazioni al mercato rilasciate sulla base di studi – anche osservazionali – di modeste dimensioni o su popolazioni molto selezionate, ma vincolate alla conduzione di studi successivi di migliore qualità, finalizzati a confermare i potenziali benefici ottenuti negli studi preliminari. Dall'altra parte dell'oceano, il 21st Century

cures act pone le basi per una revisione dei requisiti di dati clinici richiesti dalla Food and drug administration (Fda) permettendo una velocizzazione dei processi regolatori per alcune tipologie di prodotti, attraverso l'utilizzo di dati riassuntivi. Come sottolineato in un recente editoriale pubblicato sul *Jama*<sup>8</sup>, gli standard di efficacia e sicurezza richiesti dalla Fda negli ultimi decenni hanno contribuito a trasformare l'industria farmaceutica statunitense in uno dei settori di maggior successo. L'abbassamento degli standard scientifici sarebbe a vantaggio delle industrie meno meritevoli e a svantaggio di quelle più scientificamente e clinicamente orientate, che si sforzano di dimostrare i benefici clinici rilevanti per i pazienti in studi di grandi dimensioni e di elevata qualità. Questa norma finalizzata a promuovere l'innovazione, che incoraggia l'Fda a privilegiare la velocità a scapito della scienza, rischia – secondo gli autori dell'articolo – di sortire l'effetto contrario, riducendo l'incentivazione a sviluppare tecnologie realmente innovative ed efficaci.

Se la dimostrazione a posteriori dell'utilità delle innovazioni sta attraversando un momento di rivisitazione, la definizione a priori dell'utilità sembra soffrire di una fossilizzazione su principi noti e reiterati, senza particolare dinamicità di pensiero.

Dai manuali dedicati alla ricerca e sviluppo e all'innovazione (*Frascati manual*<sup>9</sup>, *Oslo manual*<sup>10</sup>), ai documenti mirati alla valutazione e riconoscimento dell'innovazione sanitaria (*Kennedy report*<sup>1</sup>), fino ai più recenti sforzi di definizione del valore aggiunto, ci vengono proposti strumenti teorici – poco sofisticati – per ricondurre una tecnologia sanitaria al suo livello di innovatività. Il giudizio di valore aggiunto viene messo in relazione alla condizione di salute di riferimento (bisogno di salute ineso, mancanza di alternative, gravità della patologia, *burden of disease*, magnitudine dell'effetto), a esiti genericamente definiti (sopravvivenza, qualità della vita, tempo di recupero, prevenzione, eventi avversi, tollerabilità, compliance) o a giudizi di carattere ancora più generale (“migliora sostanzialmente la pratica attuale”, “ha impatto su una necessità ritenuta rilevante dal sistema sanitario”, “ha un livello di efficacia ritenuto appropriato”). La genericità di questi criteri da una parte espone alla discrezionalità i giudizi e le decisioni finali, che rischiano di non essere percepite come legittime, mentre dall'altra non contribuisce in maniera incisiva a fornire uno stimolo allo sviluppo di innovazioni di elevato valore aggiunto. Inoltre consente un processo circolare non virtuoso: la valutazione (hta) dispone di strumenti metodologici che permettono di stabilire la differenza di effetto di una tecnologia sanitaria e la qualità delle evidenze a sostegno di questa differenza, ma non sempre dispone di strumenti altrettanto robusti per dichiarare se quella differenza dimostrata determina un valore aggiunto. Anche se la significatività clinica di una misura di effetto e il livello di importanza dell'esito clinico primario (per magnitudine di effetto, per rilevanza degli esiti) tengono conto delle preferenze espresse dai pazienti, sono definiti sulla base della letteratura e attraverso processi di esplicitazione di giudizio da parte di panel multidisciplinari; queste informazioni sono utilizzate in maniera retrospettiva per valutare a posteriori se il prodotto presentato e il suo piano di sviluppo sono “difendibili”.

Per quanto raffinati e arricchiti dai contributi dei diversi portatori di interesse, i prin-

cipi generali di innovatività, che consentono di valutare retrospettivamente il livello di innovatività, non riescono a catturare tutte le dimensioni e le sfumature con cui un valore aggiunto si può presentare nella realtà e non sono sufficienti a innescare lo sviluppo di una innovazione. Superando la difficoltà storica della politica e programmazione sani-

“È necessaria una maggiore responsabilità nei decisori per orientare i processi di sviluppo dell'innovazione.”

taria a effettuare processi di determinazione delle priorità, potrebbe essere utile cominciare a investire in sforzi che definiscano in maniera prospettica e puntuale di quali innovazioni, per quali tipologie di pazienti e con quale obiettivo clinico i sistemi sanitari hanno prioritariamente bisogno.

La lista dei nuovi antibiotici necessari presentata dall'Organizzazione mondiale della sanità<sup>11</sup> è un recente esempio di definizione e comunicazione di uno specifico bisogno di salute, per il quale sono stati dichiarati prioritari la ricerca e lo sviluppo di prodotti innovativi. Come specificato nel documento, l'obiettivo è di “incentivare la ricerca di base, programmi avanzati di ricerca e sviluppo, finanziati dal settore pubblico e privato, a investire in nuovi antibiotici”. Un tale esercizio, riportato su scala generale, permetterebbe agli sviluppatori di innovazioni di pianificare un programma di ricerca e sviluppo con una maggiore prevedibilità di mercato, ai valutatori di avere termini di riferimento più circostanziati rispetto ai quali valutare le prove scientifiche che accompagnano le innovazioni, ai sistemi sanitari di giocare un doppio ruolo, sia di investimento in innovazioni a elevato beneficio sia di stimolo alla ricerca e sviluppo.

In sintesi i problemi più dibattuti posti dall'innovazione sono: il ritardo con cui le innovazioni raggiungono i pazienti, imputato ai tempi richiesti dall'onere della prova e dalle valutazioni hta; l'entrata nei processi assistenziali di molti prodotti di scarso valore contrabbandati come innovativi. Le soluzioni proposte fino a oggi spaziano dalla riduzione dell'onere della prova e velocizzazione dei processi regolatori per l'accesso al mercato, alla esclusione dai processi di valutazione di hta (e quindi dalla rimborsabilità) di prodotti sviluppati per finalità cliniche di scarso valore. A questo si aggiunge il problema di come incentivare lo sviluppo delle innovazioni e di quanto un approccio fortemente improntato sul valore possa penalizzare il settore privato.

Fino a oggi, la responsabilità di immettere nel mercato prodotti di scarso o nullo valore che, grazie a forme aggressive di marketing sottraggono risorse ai servizi sanitari, è stata riposta sulla scaltrezza dell'industria e sull'ingenuità degli utilizzatori. Spostare una parte della responsabilità sui decisori invitandoli ad assumere un risoluto ruolo di committenza, sostenuto da un'attività tecnico-scientifica dedicata che informi i processi di sviluppo dell'innovazione, potrebbe discostare dal falso dilemma tra aumentare o ridurre i tempi di adozione, frutto di una capacità solamente reattiva alle sollecitazioni del mercato e per niente proattiva nell'indirizzarlo, portando il confronto sul valore aggiunto dell'innovazione su un terreno più trasparente, razionale e meno esposto all'emotività. ■

- Kennedy I. Appraising the value of innovation and other benefits. A short study for Nice. 2009.
- Wha67.23 – Health intervention and technology assessment in support of universal health coverage. Who Resolution: sixty-seventh World health assembly, 2014.
- Directive 2011/24/Eu of the European Parliament and of the Council on the application of patients' rights in cross-border healthcare. 2011; 9 marzo.
- European network for health technology assessment – EUnetHTA. www.eunethta.eu
- Strengthening of the Eu cooperation on health technology assessment (hta). European commission 2016; 14 settembre.
- Position paper on how to best formulate research recommendations for primary research arising from hta reports – EUnetHTA 2015.
- Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:234-46.
- Kesselheim AS, Avorn J. New “21st Century Cures” legislation – Speed and ease vs science. *Jama* 2017;317:581-2.
- Oslo manual. Guidelines for collecting and interpreting innovation data. 3a ed. Oecd Publications; 2005.
- The measurement of scientific and technological activities proposed standard practice for surveys on research and experimental development. Frascati Manual 2002. Paris: Oecd Publications, 2002.
- Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Who.int* 2017; 27 febbraio.