

IL REGOLATORIO di domani

Il settore del farmaco è uno dei più regolamentati in generale. Alcune di queste regole vengono spesso presentate come dei colli di bottiglia ma servono comunque per governare l'innovazione che viene costantemente proposta.

A colloquio con



Giovanna Scroccaro
Presidente
Comitato prezzi
e rimborso,
Aifa
Direttrice Farmaci,
dispositivi medici
e protesica,
Regione Veneto



Armando Genazzani
Comitato
per i medicinali
a uso umano,
Ema
Commissione
tecnico scientifica,
Aifa
Dipartimento
del farmaco,
Università
del Piemonte orientale

Dottoressa Scroccaro, quali delle regole attualmente disponibili nel nostro Paese per la negoziazione del prezzo dei farmaci possono essere considerate a maglia larga?

GS Più che di regole a maglia larga parlerei di assenza di regole chiare ed esplicite sui criteri di valorizzazione di un farmaco rispetto alle alternative disponibili. È necessario definire il comparatore di riferimento e graduare il valore terapeutico aggiunto. Alcuni Paesi come la Germania si sono dotati di agenzie di technology assessment che hanno il compito di individuare se un farmaco ha un valore aggiunto e anche qual è il comparatore di riferimento. Queste sono informazioni essenziali per definire quindi il delta di prezzo che dovrà essere proporzionato al valore aggiunto. Altrimenti il rischio è di attribuire a un farmaco presentato come innovativo un prezzo più alto rispetto alle terapie già disponibili senza portare a un reale vantaggio terapeutico aggiunto. Altre regole che considero a maglia larga interessano la definizione del prezzo del farmaco originator rispetto al generico o al biosimilare, quando scade il brevetto e la possibilità di estendere la copertura brevettuale tramite l'introduzione di nuove indicazioni terapeutiche. Se l'originator è acquistato negli ospedali, il delta di prezzo si appiattisce perché il prezzo più basso è uno dei criteri di aggiudicazione nelle gare. Ma se invece è distribuito dalle farmacie convenzionate, il delta ricade interamente sul cittadino che, se non correttamente informato, rischia di spendere di più senza avere in

cambio un prodotto migliore. Quando, invece, una volta trascorso il tempo ragionevole per recuperare i costi di ricerca e sviluppo (dieci anni), l'originator dovrebbe costare quanto il generico. Anche l'inserimento di nuove indicazioni terapeutiche coperte da brevetto è una norma a maglia larga. Una volta scaduto il brevetto non ci sarebbe motivo per mantenere l'infungibilità del prodotto originator rispetto al generico per le nuove indicazioni terapeutiche.

Viceversa quali regole considera a maglia stretta?

GS La valorizzazione della tollerabilità e facilità di somministrazione del farmaco. Sono parametri importanti che si riflettono nella qualità della vita del paziente e nell'aderenza terapeutica ma che nel processo di valutazione di un farmaco sono di secondo ordine perché poco studiati. La valutazione del farmaco si focalizza principalmente sull'efficacia clinica; se poi, a parità di efficacia, un farmaco ha una tollerabilità maggiore non se ne tiene abbastanza conto.

Quali ostacoli si incontrano nell'implementazione delle regole nazionali a livello locale, regionale? La segmentazione regionale del mercato e le regole differenti che si possono trovare tra diverse Regioni si concilia con il diritto alla salute uguale su tutto il territorio nazionale?

GS Quando un farmaco ha ottenuto il regime di rimborsabilità deve essere accessibile a tutti i cittadini e su tutto il territorio nazionale. Quello che le Regioni devono e possono fare non è rivalutare il farmaco, ma definire il percorso di accesso a quel farmaco. Hanno quindi un ruolo complementare e non sostitutivo. Per esempio, soprattutto per i medicinali più innovativi e costosi, l'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) chiede alle Regioni di individuare i centri prescrittori. Le Regioni possono decidere un numero limitato di centri prescrittori (dove c'è la migliore expertise); questi centri possono lavorare in rete con altri centri "satellite" così da raggiungere tutti i pazienti da trattare ed evitare disagi e spostamenti. Le Regioni si possono organizzare con percorsi diversi, con più o meno centri, con o senza il supporto di sistemi di telemedicina e di teleconsulto. Possono anche redigere degli indirizzi del comportamento prescrittivo per offrire ai medici un suggerimento su quali sono i farmaci con un miglior profilo beneficio-rischio e costo-beneficio. Se per la stessa patologia sono disponibili più farmaci, la Regione non può negarne uno a favore di un altro, ma può indicare la strategia terapeutica ritenuta più efficace e anche più sostenibile; le indicazioni vengono formulate da gruppi di lavoro formati da clinici ed esperti della materia per redigere delle raccomandazioni utilizzando metodologie riconosciute qual è il metodo Grade. Sono tutte azioni che, nel loro insieme, non interferiscono con le politiche regolatorie centrali né limitano l'accesso al farmaco sul territorio – soprattutto quando il farmaco è giudicato innovativo.

Mancano regole esplicite sui criteri di valorizzazione di un farmaco rispetto alle alternative disponibili. Definire il comparatore e graduare il valore terapeutico aggiunto.

— Giovanna Scroccaro

Professor Genazzani, quali i vantaggi di una regolamentazione europea in una situazione emergenziale come quella che stiamo attraversando? Come conciliare delle regole definite a livello centrale con le realtà nazionali che hanno sistemi sanitari e sociosanitari eterogenei, oltre che condizioni economiche differenti?

AG La pandemia covid-19 ha confermato l'importanza di una centralizzazione nella definizione di misure straordinarie. L'European medicines agency (Ema) ha risposto a questa sfida con grande entusiasmo e con grande professionalità. Poter fare delle scelte condivise con delle tempistiche condivise è stato provvidenziale per far fronte all'emergenza sanitaria in un territorio come quello europeo che raccoglie Paesi così diversi tra di loro; non tutti sarebbero riusciti da soli a far fronte alla situazione. Certamente le differenze socioeconomiche da un Paese a un altro pongono dei problemi perché alla fine le scelte definite a livello centrale devono essere declinate ai diversi contesti anche organizzativi. Per esempio, vaccinare 500mila persone a Malta non è la stessa cosa che vaccinare 56 milioni di persone in Italia. Ma ricordiamoci dell'Inghilterra che ha cercato di andare per conto suo: se da un certo punto di vista ha bruciato delle tappe, dall'altro si è spesso trovata in difficoltà.

La centralizzazione dell'acquisto e della distribuzione dei farmaci a livello di Unione europea potrebbe garantire una negoziazione del prezzo più equa e trasparente dei farmaci?

AG Sono dell'idea che una negoziazione centrale dei farmaci sia vantaggiosa quando la domanda è nettamente superiore all'offerta, come si è verificato con i vaccini anti covid-19. In questo contesto la forza negoziale dell'Unione europea per la fornitura di dosi per quasi 450 milioni di cittadini è indubbiamente superiore rispetto a quella dei singoli Stati membri. Se ciascuno di essi avesse negoziato autonomamente, non avremmo ottenuto le stesse condizioni, ma soprattutto non è detto che avremmo ottenuto la stessa quantità di vaccini, oltretutto distribuiti equamente. Diverso invece è il discorso quando l'offerta è superiore alla domanda, come per i farmaci tradizionali. Temo che in questo caso, tenuto conto della forte eterogeneità economica, una regia centrale non potrebbe funzionare adeguatamente, ma favorirebbe alcuni Stati membri penalizzandone molti altri. Inoltre, ad eccezione di alcune situazioni particolari come per esempio le malattie ultra orfane, sarebbe velleitario negoziare centralmente il prezzo di un medicinale che sia sostenibile per tutti gli Stati membri. Non penso sia una manovra praticabile. Ora abbiamo un sistema strutturato e collaudato dove ogni attore ha un suo ruolo ben definito: un'agenzia centrale europea che valuta il beneficio-rischio assoluto, le singole agenzie nazionali che valutano il beneficio-rischio relativo e le Regioni che valutano gli aspetti organizzativi di questo beneficio-rischio e gli aspetti comparativi, a seguire i singoli prescrittori e i singoli ospedali che valutano il beneficio-rischio per il singolo paziente. Non penso che sia così macchinoso da richiedere una semplificazione, come alcuni sostengono.

Poter fare delle scelte condivise con delle tempistiche condivise è stato provvidenziale per far fronte all'emergenza sanitaria in un territorio così eterogeneo come quello europeo. Non tutti sarebbero riusciti da soli a far fronte alla situazione.

— Armando Genazzani

Come gestire a livello di regolatorio quell'area grigia di farmaci non innovativi ma che hanno un qualche valore aggiunto rispetto ai farmaci precedenti: si devono usare le stesse regole o se ne devono definire differenti?

GS Riprendo quanto già espresso rispondendo alla prima domanda. Se il valore aggiunto è nullo rispetto alle alternative già disponibili, il farmaco non dovrebbe costare di più – anzi, dovrebbe essere competitivo con un prezzo più basso in modo da consentire l'accesso a una platea più ampia di pazienti. Se invece il valore aggiunto è minimo, andrebbe stabilito un *premium price* proporzionale all'entità del beneficio aggiunto. Si deve partire, sempre e comunque, da un confronto con quanto il mercato già offre.

AG Il mercato farmaceutico ha le sue peculiarità ma non è dissimile da tutti gli altri mercati. Se un nuovo farmaco è solo leggermente diverso da quelli già in commercio, alla fine il prezzo deve essere simile e le dinamiche saranno stabilite dal mercato. Anche il volume di competitor può fare la differenza. Avere due, tre o quattro farmaci, anche se abbastanza sovrapponibili, arricchisce la sanità: più alternative ci sono, più è facile fare la scelta giusta per i singoli pazienti, e più lo Stato può contrattare il prezzo con maggiore efficienza per i contribuenti. Ma quando le alternative sono già troppe, un nuovo farmaco potrebbe essere superfluo. Varia caso per caso. Questo vale in generale tranne – forse – per una situazione su cui al momento non ho le idee chiare, cioè quando deve essere registrato un nuovo farmaco che è non troppo dissimile dai farmaci generici già in commercio. Per l'azienda sarebbe insostenibile contrattare il prezzo del suo farmaco coperto da brevetto confrontandolo a quello del generico. D'altra parte, sarebbe ingiustificato farlo pagare molto di più ai contribuenti. In questi casi, una mediazione è di difficile attuazione ma non ho una soluzione pronta. È plausibile che sul mercato questo nuovo farmaco possa avere un valore, però se ha un prezzo significativamente diverso dal generico bisogna gestirlo dal punto di vista di appropriatezza e comprendere i pazienti che ne trarranno un beneficio rispetto alle alternative. La qualità degli studi registrativi, temo, non sempre è all'altezza di fornire queste risposte.

Si fa un gran parlare dell'utilizzo dei dati del mondo reale. Quali regole possono essere utilizzate per integrare questi dati nella definizione del prezzo dei medicinali?

GS Questa è una domanda che viene posta spesso, ma è difficile pensare a una revisione incrementale del prezzo sulla base dei nuovi dati raccolti dopo la registrazione del farmaco. Se al momento della concessione della rimborsabilità, un farmaco non aveva delle forti evidenze e dopo un paio di anni dimostra un vantaggio clinico superiore, attraverso un nuovo trial o attraverso i *real world data*, il prezzo non può essere aumentato. Anche se non viene riconosciuto un premio di prezzo quello che potrà cambiare è il consumo. È verosimile che se i *real world data* dimostreranno un vantaggio terapeutico, i medici prescrittori preferiranno questo farmaco ad altri e quindi l'azienda avrà comunque un ritorno economico.

AG Come prima cosa dovremmo interrogarci sulla qualità dei *real world data*. Questi dati andrebbero raccolti con la stessa metodicità richiesta ai trial clinici e con l'idea chiara di sapere cosa si vuole cercare. Finché la metodologia non è sufficientemente robusta è impensabile raccogliere dei dati di efficacia nella fase di post marketing. Fatta questa premessa dovremmo chiederci a cosa servono questi dati: ad aumentare il prezzo del farmaco se funziona più di quanto dimostrato e viceversa a ridurlo? Oppure a fissare il prezzo più alto per poi promettere di dimostrarne il valore nel mondo reale? Non è chiara quale sia la strategia a cui si vuole arrivare. Forse al posto di *real world data* dovremmo parlare di studi clinici ben fatti. →

Vanno rispettate le regole minime per stabilire se un farmaco funziona. Senza una sperimentazione rigorosa non si possono fare affermazioni sulla presunta efficacia di terapie presentate come “miracolose”.

— *Giovanna Scroccaro*

→ **La pandemia covid-19 spinge a sperimentare e approvare nuovi vaccini e medicinali in tempi brevi. Come deve cambiare la policy regolatoria europea e nazionale per valorizzare le innovazioni in condizioni di emergenza?**

GS In piena emergenza epidemiologica l’Ema e l’Aifa si sono dovute esprimere su dossier meno esaustivi per l’urgenza di avere un farmaco a disposizione. Direi che è una policy corretta perché lo studio sul profilo del farmaco non si ferma all’immissione in commercio del medicinale. Grazie alla farmacovigilanza si raccolgono grandi quantità di dati aggiornati sul profilo della sicurezza e del rapporto tra efficacia e sicurezza, di cui il regolatorio tiene conto. Si tratta quindi di prendere delle decisioni sulla base di un dossier che all’inizio può essere limitato, ma che viene successivamente aggiornato e integrato con un processo continuo; e l’autorità regolatoria interviene immediatamente qualora si presenti la necessità di modificare alcuni aspetti di utilizzo. Quello che invece non deve mai succedere – e in questo l’Aifa ha avuto una posizione molto ferma e condivisibile – è avallare esperienze aneddotiche sull’efficacia presunta di farmaci dimostrata per aver trattato solo una decina di pazienti e senza un metodo di studio. Vanno rispettate le regole minime per poter stabilire se un farmaco funziona e in assenza di una sperimentazione rigorosa non si possono fare affermazioni sulla presunta efficacia di trattamenti presentati come “miracolosi”.

AG L’Ema ha già messo in campo delle procedure accelerate per velocizzare il processo di autorizzazione di terapie innovative, mentre queste procedure accelerate non sempre funzionano in Italia. Quello che abbiamo imparato da questa pandemia è che serve essere veloci ma per esserlo ci vogliono più persone che partecipano all’assessment. Per creare un percorso di *early access* l’Aifa dovrebbe potenziare il proprio personale interno e riuscire a coinvolgere professionisti esterni, se riuscisse però a gestire correttamente il conflitto di interessi che al momento è qualcosa di complicato da un punto di vista sia formale sia informale. Non sempre i professionisti comprendono che il conflitto di interessi è qualcosa di importante in una valutazione indipendente di un farmaco. Tutti noi pensiamo di essere completamente scervi da influenze esterne, però poi scopriamo che in altri contesti avremmo fatto scelte diverse. Incrementare il personale è a mio parere prioritario. *Early access* è un tema complesso che richiede la valutazione di cosa è innovativo e di cosa non lo è, richiede la definizione di un giusto prezzo perché l’innovazione per essere tale deve essere accessibile. All’interno dell’Aifa credo si stia ragionando su questo e il traguardo potrebbe essere vicino.

È pensabile una regolamentazione a livello globale? Quali attori andrebbero coinvolti?

AG Questa domanda nasconde due diverse domande. La prima è se serve una regolamentazione a livello globale che in parte già abbiamo. Per esempio, l’Unione europea, gli Stati Uniti, il Giappone e l’Australia hanno adottato lo stesso modello di dossier registrativo del farmaco, e questo velocizza i tempi di lavorazione e di conseguenza anche dell’accesso dei medicinali ai pazienti. Poi abbiamo l’International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (Ich) che riunisce le autorità preposte alla regolamentazione di alcuni Paesi e i rappresentanti dell’industria farmaceutica, per definire degli standard comuni di registrazione dei prodotti farmaceutici in modo da ridurre al minimo i doppietti durante le procedure di elaborazione e velocizzare i tempi. La pandemia ci ha dimostrato che è molto più semplice approvare nell’Unione europea un vaccino sviluppato in un paese Ich rispetto ad un vaccino sviluppato altrove. E questo non per una scelta geopolitica, come alcuni vorrebbero lasciare intendere, ma perché all’interno dell’Ich le regole sono comuni. Quindi c’è stata un’armonizzazione globale, ma continua ad esserci una parte del mondo che al momento non è in grado di sostenere l’adozione di nuovi standard condivisi e che andrebbe messa nelle condizioni di poterlo fare.

La seconda domanda è se serve un’azione a livello globale quando il trattamento di tutta la popolazione mondiale è una priorità per il singolo Paese. Facevano sorridere i presidenti delle Regioni italiane quando affermavano che *da soli* avrebbero comprato i vaccini e vaccinato la loro Regione. La variante omicron che arriva dal Sudafrica ci ha confermato che potremo uscire da questa pandemia solo quando tutta la popolazione mondiale sarà vaccinata. Quindi serve velocizzare l’accesso a farmaci e vaccini su scala globale sostenendo economicamente i paesi più poveri. Lo abbiamo in parte fatto (anche se in ritardo) per l’epidemia di hiv in Africa. Ora dobbiamo trovare delle modalità che ci permettano di garantire i vaccini a tutta la popolazione mondiale.

GS Come tentativo di armonizzazione citerei la rete europea EuneHTA che più volte ha reiterato la necessità di una valutazione europea del valore aggiunto. L’Ema esprime un parere sul valore di un farmaco ma non sul valore terapeutico aggiunto rispetto alle strategie già disponibili di trattamento. Spetta al singolo Stato membro definirlo quando invece potrebbe essere stabilito da una rete europea di agenzie, evitando così il duplicarsi del lavoro di analisi delle evidenze e mettendo a fattor comune questa valutazione comparativa. Avere un dossier unico di Hta velocizzerebbe i tempi senza rappresentare un vincolo per i singoli Stati membri nella negoziazione. In fin dei conti, le decisioni oggi vengono prese guardando anche come si sono espresse le altre agenzie nazionali...

Spesso gli attori che hanno a che fare con le regole che governano il settore farmaceutico (aziende farmaceutiche, prescrittori, pazienti ecc.) lamentano di essere poco coinvolti. Come è possibile favorire il dialogo senza correre il rischio di essere troppo condizionati da una parte piuttosto che da un’altra?

GS Sarebbe importante riservare nell’iter valutativo delle sessioni di interazione con gli stakeholder, soprattutto con i pazienti, perché possono evidenziare delle criticità o sottolineare delle esigenze con una prospettiva che è diversa da chi esamina dossier. Ascoltarli non vuol dire decidere quanto loro reclamano. Mi rendo però conto che non è semplice e che richiede molta cautela su eventuali conflitti di interessi. Ciascun stakeholder dovrebbe esprimere il proprio punto di vista dichiarando in modo trasparente i propri interessi.

AG Il dialogo con tutti i portatori di interesse – società scientifiche, medici, pazienti, aziende farmaceutiche e associazioni di categoria – è fondamentale in qualunque ambito. Non ho paura dei condizionamenti, i portatori di interesse servono a rendere chiara una posizione. Questo vale sia nella negoziazione del singolo farmaco sia a livello di policy, cioè di grandi regole definite, perché senza un dialogo il regolatore e il regolato prendono delle grandi cantonate. Non ci vedrei niente di male ad avere discussioni scientifiche su particolari temi o farmaci con l’industria, né se l’Aifa aprisse i singoli dossier in presenza dell’azienda del farmaco che lo ha sottoposto affinché possa esporre il suo pensiero su quel farmaco. Tuttavia ho l’impressione che i portatori di interesse non chiedano tanto di essere coinvolti nella fase preliminare quanto piuttosto di poter decidere. Ma la decisione è una responsabilità che non può essere suddivisa tra più attori. E i decisori non devono essere portatori di interessi specifici, anche se non necessariamente economici. Ciò non toglie che un progetto di trasparenza e di coinvolgimento degli stakeholder nei processi decisionali debba essere promosso. Per velocizzare i tempi, come dicevo, serve un rafforzamento del personale del regolatorio: in Italia uno dei colli di bottiglia è proprio l’esiguo numero di personale dell’agenzia che partecipano al processo decisionale sull’accesso ai medicinali.

A cura di **Laura Tonon**

L’early access è un tema complesso che richiede la valutazione di cosa è innovativo e la definizione di un giusto prezzo perché l’innovazione per essere tale deve essere accessibile ma anche valorizzata economicamente.

— *Armando Genazzani*