

L Bozzini¹ M Font²

1. Farmacista Verona

2. Farmacista ULSS 20 Verona

UN INTERROGATIVO PROVOCATORIO SUL COSTO DEI FARMACI ANTITUMORALI

Il quesito

Se lo stesso farmaco antitumorale è in grado di aggiungere mesi di vita a una donna con cancro al seno, ma solo un paio di settimane in caso di cancro polmonare, è accettabile che il costo dei due trattamenti sia uguale?

E' quanto sollevato da Peter Bach, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, in un articolo recentemente pubblicato su JAMA dal titolo "Indication-specific pricing for cancer drugs"¹. "Nel 2013, la spesa per i farmaci utilizzati per il trattamento di patologie complesse o rare, una categoria dominata numericamente dai prodotti oncologici, è stata negli USA, complessivamente, di 73 miliardi di dollari"² – afferma Bach, e continua: "Nel corso di tale anno sono stati approvati dall'FDA 8 nuovi farmaci antitumorali. Il costo Medicare per tali prodotti, compresa la compartecipazione assicurativa del paziente, è variata da 7.000 a 12.000 dollari al mese³, con alcuni prodotti che hanno determinato miglioramenti di sopravvivenza complessiva di quasi 6 mesi e altri in cui non si è osservato nessun vantaggio¹ in termini di sopravvivenza". E, a titolo di esempio, è citato il caso Nabraxane® (paclitaxel legato all'albumina in nano particelle), utilizzato sia per il trattamento del cancro metastatico della mammella sia di quello del polmone non a piccole cellule. E' provato che nella forma tumorale del seno il farmaco migliora la sopravvivenza mediana di 0,18 anni, mentre in quella polmonare, di 0,08 anni, vale a dire meno della metà. Per ciascuna delle due indicazioni i trattamenti sono simili in termini di mesi e durata media, per cui i costi sono essenzialmente gli stessi, mentre il risultato differisce notevolmente se rapportato ai benefici ottenuti. Utilizzando il sistema di valutazione seguito da Medicare, il costo per anno di vita guadagnato (in termini di sopravvivenza mediana) è pari a 145 mila dollari nel cancro al seno e 400.000 dollari per la forma polmonare.

Ne consegue che il costo di una terapia attualmente non è legata ai benefici che produce¹. "Il valore di un farmaco, vale a dire il reale beneficio rispetto al suo costo" sostiene Bach "è un parametro che acquista sempre più credito ed interesse, visti anche alcuni modelli espliciti seguiti in Europa, dove il valore di un trattamento è tenuto in attenta considerazione, anche se non direttamente integrato nella determinazione del prezzo"¹. A tale proposito, sono citati due modelli: quello dell'inglese National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "che predispone dossier su farmaci e trattamenti considerando insieme efficacia e costo ed utilizzando soglie di valori standard per stabilire quali farmaci meritino il rimborso"; e il modello dell'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), seguito in Germania, che "utilizza un sistema di prezzi di riferimento, per cui, a meno che un nuovo farmaco non dimostri una superiorità sul miglior comparator esistente, è rimborsato allo stesso prezzo del comparator, con i costi aggiuntivi a carico del paziente"⁴.

A partire da queste ed altre considerazioni, la tesi finale di Bach è che, siccome un medicinale agisce in modo differenziato a seconda delle indicazioni per quale è impiegato, è corretto e giustificato seguire un modello in cui il suo prezzo sia variabile, vale a dire calcolato e fissato in rapporto all'efficacia dimostrata per le forme patologiche in cui è stato testato negli studi clinici. Nel caso dei farmaci oncologici, agganciare il costo della terapia alle diverse manifestazioni tumorali per cui è stato autorizzato può diventare un modello per affrontare ed esplicitare le differenze sostanziali di utilità ed efficacia¹.

Lettera di Messori, De Rosa, Pani: non è citata l'esperienza italiana

In una lettera, a firma di Andrea Messori (Unità di HTA, Servizio Sanitario Regionale, Firenze), Mauro De Rosa (Presidente SIFaCT) e Luca Pani (Direttore generale AIFA), pubblicata nello stesso numero di JAMA5, è sottolineata la mancata

citazione da parte di Bach dell'esperienza italiana in questo settore, iniziata da oltre 5 anni, che riguarda un totale di 162 prodotti (per la maggior parte oncologici) e gli strumenti di condivisione del rischio economico con le aziende produttrici. I tre autori spiegano che "ai farmaci antitumorali viene assegnato un prezzo nominale fisso indipendentemente dalla loro indicazione clinica ma sono concordati differenti schemi di *payback* per lo stesso farmaco in base alla specifica indicazione per la quale essi vengono utilizzati. Questi accordi sono definiti dall'AIFA nel momento in cui sono assunte le decisioni di rimborsabilità e prevedono l'accettazione da parte del produttore del farmaco. Nel modello, noto anche come *payment by results*, ogni trattamento è considerato un successo oppure un fallimento, sulla base di una misura predefinita di risultato clinico (ad esempio, progressione) con relativa predefinita temporizzazione del risultato (es. a 6 mesi). Se, dopo aver assunto il farmaco, un paziente è classificato come fallimento, viene attivata una restituzione monetaria ("*payback*") versata dal produttore al Servizio Sanitario Nazionale. Nella maggior parte dei casi, questo *payback* è pari al costo parziale o addirittura totale del trattamento improduttivo per il paziente⁵".

Gli autori della lettera concludono affermando che "nel complesso, questi *payback* hanno generato (limitatamente agli ultimi anni che sono stati oggetto di statistiche specifiche) un risparmio compreso tra il 10% ed il 20% della spesa complessiva riguardanti i farmaci in questione (ossia quelli oggetto di *payback*). Tuttavia, il principale vantaggio del *payback* è che, in presenza di un prezzo nominale del farmaco che resta costante, il *payback* consente di assegnare valori economici diversi alle diverse indicazioni cliniche per cui il singolo farmaco può essere utilizzato"⁵.

La risposta di Bach

"L'approccio italiano e quello da me proposto condividono la premessa che il pagamento non dovrebbe essere associato al farmaco ma al suo utilizzo"⁶ – sostiene Bach nella sua replica, aggiungendo che "la differenza sta nel fatto che il sistema italiano si basa sui risultati del

farmaco su un particolare paziente e il pagamento viene modificato su tale base. La mia proposta di prezzo legata all'indicazione specifica è focalizzata sul pagamento dello stesso prezzo per un farmaco impiegato in ogni paziente con una determinata patologia, indipendentemente dal fatto che sia efficace o non efficace in quel paziente. L'importo da pagare dovrebbe essere invece ancorato all'efficacia media del farmaco"⁶. La conclusione di Bach è che "l'approccio *payment-for-results* descritto da Messori e colleghi presenta un profondo fascino intuitivo. Cosa potrebbe esserci di meglio che pagare solo per un farmaco quando funziona? Inoltre riflette chiaramente il fatto che i trattamenti possano non funzionare nel mondo reale così come negli studi clinici. Il suo difetto principale è la complessità amministrativa di seguire i pazienti e di determinare quale effetto i trattamenti abbiano determinato e quindi conciliare questi risultati al valore finanziario"⁶.

La chiosa di AIFA

Ma è proprio questa la sfida che l'AIFA ha voluto affrontare mediante i Registri di monitoraggio. Il sistema sviluppato in Italia negli ultimi 5 anni comprende inoltre strategie di rimborso e di definizione del prezzo basate su specifiche tecniche di valutazione economica delle terapie farmacologiche (Health Technology Assessment, HTA) e strumenti di condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche (*Conditional Reimbursement Schemes o Managed Entry Agreements*) che consentono al Servizio Sanitario Nazionale di mitigare l'effetto dell'incertezza, tramite meccanismi di *pay per performance*, fino ad annullarla completamente nel caso del *payment by results* ovvero del *pay only for responders*⁷.

Chiarimenti e Precisazioni della redazione d'InfoFarma

La lettera di Messori, De Rosa, Pani, data la brevità richiesta dall'Editore della rivista per essere pubblicata, non poteva approfondire compiutamente la problematica riguardante le linee di comportamento seguite in Italia in merito alla rimborsabilità di farmaci oncologici legata alla loro efficacia. Di seguito sono riportati alcuni chiarimenti.

La necessità di fissare prezzi e rimborsi condizionati di nuovi farmaci venne affrontata dall'AIFA già 10 anni fa. Tale necessità emerse in modo progressivamente cogente allorquando venne presentata richiesta di rimborso di numerosi farmaci autorizzati soprattutto per patologie ancora non curabili (malattie rare, neoplasie), spesso con processi registrativi piuttosto accelerati, privi di una specificazione certa del profilo di efficacia e sicurezza, proposti in genere a costi assai elevati.

Un primo tentativo industriale di fissare il prezzo di un farmaco a seconda delle indicazioni o dei dosaggi fu seccamente respinto dall'AIFA, che ritenne ingiustificato e inaccettabile che una specialità medicinale, rimborsata ad un prezzo concordato, potesse poi mutarlo in rapporto alle suddette variabili a solo vantaggio industriale, indipendentemente dalla sua efficacia (variabile di Bach). Tanto per esemplificare: se un farmaco antitumorale indicato per una neoplasia al seno era poi autorizzato anche per una neoplasia renale, non poteva in alcun modo avere il prezzo modificato (in più, ovviamente), così come inammissibile era un suo aumento legato ad un incremento del dosaggio, rapportato cioè al contenuto in mg presenti nella forma farmaceutica.

Ma è nel 2006, con l'introduzione del Registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio e degli Accordi di condivisione del rischio, che l'AIFA ha attivato e coordinato un progetto organico di rimborso condizionato, del tutto nuovo ed originale in Europa, frutto del lavoro di un gruppo multidisciplinare costituito dagli Uffici dell'AIFA e dal Tavolo di Consultazione sulla Terapia Oncologica.

L'obiettivo dei Registri e dell'adozione delle procedure di *share scheme* nasceva dalla necessità di individuare e garantire un *trade-off* tra innovazione e sostenibilità economica e si basava sulla consapevolezza che i nuovi farmaci in oncologia, per i costi di trattamento indotti (40.000–60.000 € per pazienti per anno) e per le implicazioni del cambiamento del processo assistenziale (de-ospedalizzazione e continuità terapeutica ospedale-territorio), dovevano essere assunti dall'AIFA come

terreno di verifica dei processi di *assessment*, di trasferibilità e di sostenibilità economica⁸.

I nuovi farmaci in oncologia presentavano due principali caratteristiche:

- processi registrativi rapidi presso FDA (*Food and Drug Administration*) ed EMA (*European Medicines Agency*), con una commercializzazione nei diversi paesi con un profilo ancora non definito in termini di efficacia e di tollerabilità basato sulla storia naturale della malattia;
- scarsa predittività della risposta clinica, per cui si rendeva necessario trattare molti pazienti per avere una risposta in una percentuale limitata di casi, rendendo assai critico il rapporto rischio-beneficio⁸.

Di fronte a tale problematica si contrapponevano due posizioni contrastanti: chi riteneva che non esistevano le condizioni per garantire accesso e mercato e chi affermava che qualsiasi vantaggio incrementale doveva essere assicurato ai pazienti oncologici. Per uscire da tale situazione dicotomica l'AIFA ritenne invece necessario individuare soluzioni e strategie basate su due principi semplici e condivisi:

- un nuovo farmaco oncologico (o un'estensione delle indicazioni) va rimborsato solo se efficace nel singolo paziente, in quanto i sistemi sanitari di welfare non possono farsi carico dei fallimenti a fronte di costi così elevati;
- introdurre procedure cliniche ben definite (scheda di arruolamento - scheda di follow-up - scheda di fine trattamento) per individuare i pazienti *responders* o *non responders*, attribuendo alle aziende farmaceutiche, in caso di fallimento, i costi di trattamento mediante procedure di *payback*⁸.

Veniva pertanto fissato il principio di riconoscere alle aziende farmaceutiche l'accesso ai nuovi farmaci in oncologia, ma altrettanto legittimo era il principio dell'AIFA di rimborsare il nuovo farmaco solo se efficace, non essendo possibile sostenere un onere economico elevatissimo, facendosi carico dei fallimenti terapeutici nei pazienti per progressione della malattia, interruzione del trattamento a causa degli effetti collaterali del farmaco o decesso⁸.

Non si intende entrare in modo dettagliato nel merito della metodologia del sistema previsto dall'AIFA e degli strumenti utilizzati per attuarlo: *risk sharing*, vale a dire rimborso del 50% a carico dell'azienda del trattamento dei pazienti *non responders* al *follow-up*; *cost sharing*, il costo del trattamento di tutti i pazienti al *follow-up* è a carico dell'azienda per il 50%; *payment by results*, a carico dell'azienda è il costo di trattamento di tutti i pazienti *non responders* al *follow-up*. Quest'ultima è la procedura che meglio ha rappresentato la condivisione del rischio ed è risultata più facilmente applicabile alle terapie oncologiche a bersaglio molecolare, ovvero nei casi di disponibilità di *biomarkers* o comunque di indicazioni per sottogruppi di pazienti ben individuabili dal punto di vista clinico⁸.

Un valore straordinario dei Registri (poco sottolineato in letteratura) è costituito dalla capacità di gestire le indicazioni multiple di uno stesso farmaco oncologico determinando, nella pratica clinica reale il valore terapeutico e il prezzo specifico di ogni singola indicazione. Infatti all'atto della acquisizione del farmaco oncologico non si sa, né si può sapere, quale sia la indicazione per la quale verrà utilizzato (vedi ad esempio Avastin® per il quale sono registrate e rimborsate 8 diverse indicazioni con un differente valore clinico e terapeutico). Se il prezzo è lo stesso al momento dell'acquisto esso diventa diverso e specifico per ogni indicazione con il meccanismo del pagamento condizionato al risultato, valutato per singolo paziente e per singola indicazione: il *payback* a carico dell'azienda del costo del trattamento al *follow up* per i pazienti *non responders* finisce per determinare un prezzo specifico per indicazione basato sulla risposta clinica (clinical value) e nelle reali condizioni di impiego.

Nessun strumento, neppure il tanto apprezzato *appraisal* dell'inglese *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) con la valutazione dell'*Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) riesce, nella reale pratica clinica, a determinare un prezzo per le diverse indicazioni con un differente valore clinico ed economico di ICER.

Da ultimo va ricordato che il sistema di *payback* a carico delle aziende farmaceutiche era accompagnato da una specifica procedura a cui il farmacista ospedaliero poteva accedere e attraverso cui era possibile periodicamente (ogni mese), verificare il numero dei pazienti *non responders* per singolo ospedale, i costi di trattamento che dovevano essere ripianati tramite *payback*, con la stampa e l'invio all'azienda della nota di credito per finalizzare la procedura economica. Tale procedura è venuta meno con il cambio del gestore informatico.

Conclusione

Si ritiene utile ribadire il ruolo fondamentale svolto dall'attivazione dei registri di monitoraggio nel rendere attuabile la procedura di condivisione del rischio in oncologia e, successivamente, in altre aree specialistiche. Essi permettevano di individualizzare i trattamenti terapeutici, garantendone l'appropriatezza prescrittiva, verificandone successi o fallimenti, coinvolgendo nella loro gestione quanti operano, a diverso titolo, nell'attuazione dell'assistenza farmaceutica (prescrittori, farmacisti, organi paganti del SSN, aziende farmaceutiche). Oltre a ciò, i registri di monitoraggio erano in grado di assicurare la verifica della validità e tenuta degli accordi negoziali di natura economica AIFA-aziende farmaceutiche sui nuovi trattamenti.

Riferimenti Bibliografici

1. Bach PB. Indication-specific pricing for cancer drugs. *JAMA*. 2014 29; 312:1629-30. doi: 10.1001/jama.2014.13235
2. IMS Institute for Healthcare Informatics. Medicine use and shifting costs of healthcare. http://www.imshealth.com/cds/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Reports/Secure/IIHI_US_Us_e_of_Meds_for_2013.pdf. Accesso 23 luglio, 2014
3. Bach PB. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N Engl J Med*. 2009;360:626-633
4. Kupferschmidt K. Germany moves to lower drug prices. *CMAJ* 2011;183:77-78
5. Messori A, De Rosa M, Pani L. Alternative pricing strategies for cancer drugs. *JAMA*. 2015; 313:857. doi: 10.1001/jama.2014.17814
6. Bach PB. Alternative pricing strategies for cancer drugs—Reply. *JAMA*. 2015; 313:858. doi:10.1001/jama.2014.17817
7. Fonte AIFA - Quotidiano sanità, 31 marzo 2015 – In <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/prezzo-farmacio-oncologici-modelli-confronto-il-contenimento-e-lappropriatezza-della-spesa>
8. Martini N, Jommi C AIFA: Registri e share scheme agreements. Tratto da: Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia - Una risposta alla complessità e alle sfide del futuro – Accademia Nazionale di Medicina - 2014; 30-34 (Il testo è in stampa) Comunicato stampa di ISDB, MiEF, HAI Europe e AIM.