

# HTA SUI FARMACI IN EUROPA: TEMPO DI VOLTARE PAGINA

*Livio Garattini, Marco Badinella Martini, Bruno Finazzi, Alessandro Nobili*

## INTRODUZIONE

Nato negli Stati Uniti a fine anni settanta del secolo scorso per valutare le tecnologie più complesse in sanità<sup>1</sup>, l'*Health Technology Assessment* (HTA) è ormai considerato da oltre vent'anni l'approccio più indicato da utilizzare per prendere decisioni in materia di prezzi e rimborsabilità dei farmaci nell'Unione Europea (UE). In questa sede, dopo un breve riassunto sull'attuale stato dell'arte dell'HTA, proviamo a fare il punto della situazione a livello europeo, per poi proporre una futura strategia alternativa di politica del farmaco nell'Unione Europea (UE).

## HTA DEL FARMACO IN EUROPA

Dopo alcuni progetti iniziali supportati dalla Commissione Europea (CE) alla fine dello scorso millennio, il primo passo di rilievo a favore dell'HTA in Europa è stata la creazione nel 2006 di *EUnetHTA*, una rete assai ampia (attualmente costituita da 81 agenzie nazionali) e finanziata con un budget di notevole entità (complessivamente circa 20 milioni di euro).<sup>2</sup> Il risultato principale di *EUnetHTA* è stato fino ad oggi la creazione del modello di riferimento (c.d. *Core Model*) per la conduzione di analisi di HTA, la cui validità metodologica è stata formalmente riconosciuta dalla CE nel 2016.<sup>3</sup> Tale modello è composto da nove domini disciplinari, classificabili in due sottogruppi: a) 4 componenti tecniche (incluse le implicazioni di sicurezza ed efficacia clinica delle terapie); b) 5 componenti multidisciplinari (implicazioni etiche, sociali, legali, economiche e organizzative delle terapie). Mentre la valutazione delle informazioni afferenti al primo sottoinsieme di domini non è di fatto influenzata da variazioni di

---

carattere locale, il secondo è invece molto condizionato da variabili nazionali, implicando quindi risultati di HTA potenzialmente assai diversi da un paese all'altro (come poi verrà successivamente sottolineato).

Di recente la CE ha pubblicato nel 2018 una proposta di regolamento dell'HTA appositamente dedicata ai prodotti farmaceutici,<sup>4</sup> che è stata recepita dal Parlamento Europeo nel 2021 e dovrebbe entrare in vigore nel 2024.<sup>3</sup> Tale regolamento implica una sola valutazione da condurre a livello europeo per il primo gruppo di domini, che dovrebbe portare per qualsiasi nuovo farmaco a un'unica classificazione clinica valida in tutti gli Stati membri, mentre ogni nazione UE rimarrebbe singolarmente responsabile per la valutazione del secondo gruppo di domini riferiti ai contesti nazionali.

## **DALLA TEORICA ALLA PRATICA**

A prescindere dall'impatto effettivo dell'HTA sulla politica sanitaria e farmaceutica in Europa, il consenso sollevato fra gli esperti di sanità è stato comunque innegabilmente notevole. Il fattore di successo principale dell'HTA è probabilmente riconducibile al suo approccio multidisciplinare, che ha permesso di coinvolgere un'ampia gamma di esperti di varie discipline (epidemiologi, medici, farmacisti, economisti, sociologi, eticisti ecc.), spesso assai ben incentivati anche dai notevoli contributi finanziari ottenuti partecipando a progetti europei.<sup>5</sup> Dal punto di vista dei contenuti, l'HTA può essere metaforicamente associato a una sorta di "croggiolo" di discipline varie, che fanno tutte parte degli "ingredienti della ricetta" a prescindere dal loro contributo reale ai risultati finali. Ad esempio, il contributo fornito all'HTA da etica e sociologia, due materie filosofiche in qualche misura sovrapponibili,<sup>6</sup> è stato ampiamente analizzato in letteratura in numerosi articoli di carattere teorico, ma con riscontri assai scarsi nelle vere e proprie valutazioni di HTA condotte specificamente sui farmaci; forse ancora più irrilevante è risultato il contributo concreto fornito dalla giurisprudenza negli studi sui farmaci.<sup>7</sup> La spiegazione più logica è che queste materie si riferiscono a tematiche molto generali in materia di HTA, motivo per cui la loro declinazione specifica su ogni singola tecnologia è assai improbabile (per non dire

---

superflua). Un esempio paradigmatico riferito alla materia legale è l'ampio dibattito teorico sollevato in letteratura dai conflitti di interesse dei soggetti che conducono analisi HTA sui farmaci, potenzialmente estendibili a tutti gli attori (pubblici o privati che siano) per qualsiasi terapia oggetto di studio.<sup>8</sup>

## **EFFICACIA RELATIVA**

Concretamente, le due tipologie di analisi tecniche riconducibili all'HTA sono da sempre a) le REA (*Relative-Effectiveness Analyses*, analisi di efficacia relativa), fondate sul primo sottogruppo di domini; b) le CEA (*Cost-Effectiveness Analyses*, analisi costo-efficacia), che dovrebbero aggiungere alle REA le conseguenze economiche e organizzative. In particolare, le REA sui nuovi farmaci dovrebbero valutare il loro valore terapeutico aggiunto rispetto ai trattamenti già presenti sul mercato. Sebbene i *big data* ricavati dal *real world* vengano ampiamente citati e raccomandati nella letteratura HTA come fonte affidabile di informazioni, i risultati degli studi clinici randomizzati (*Randomized Clinical Trials*, RCT) rimangono tuttora lo standard di riferimento validato per condurre le REA, eventualmente affiancati da solide metanalisi per sintetizzarne i risultati. Peraltro, il ricorso a confronti indiretti di efficacia fra farmaci terapeuticamente sovrapponibili si rende inevitabilmente necessario quando non sono disponibili RCT *head-to-head*. Tale mancanza è diventata oramai sempre più frequente, in particolare nel campo delle terapie indicate per il trattamento di malattie potenzialmente letali (ad esempio, patologie tumorali) e/o per categorie di soggetti ad alto rischio (ad esempio, pazienti anziani, bambini e donne in gravidanza), a causa degli interrogativi etici sollevati dalla conduzione di RCT non appena vengono diffusi dati anche del tutto preliminari che suggeriscano un possibile effetto clinico positivo da parte dei nuovi farmaci rispetto a quelli già disponibili.

## **COSTO EFFICACIA**

L'analisi dei costi, come già sottolineato influenzati in modo rilevante dalle caratteristiche nazionali dei vari sistemi sanitari, dovrebbe essere il principale valore aggiunto apportato dalle CEA nazionali alle future REA europee. Peraltro, in assenza di

---

solide evidenze cliniche ricavate da RCT nelle REA, anche le CEA non possono fare altro che fornire informazioni di dubbia utilità sui nuovi farmaci, aggiungendo in ultima analisi ulteriori stime previsionali assai incerte sulle future conseguenze economiche indotte, basate su assunzioni eterogenee e ipotesi inevitabilmente assai discrezionali.<sup>9</sup> Come non bastasse, anche la conversione quantitativa dell'impatto sugli endpoint clinici in termini di qualità della vita (sempre più frequente nelle CEA) risulta un esercizio intuitivamente tanto ambizioso quanto opinabile; al di là del gioco di parole, quantificare un concetto astratto e multidimensionale come la qualità della vita non può che essere effettuato utilizzando scale inevitabilmente semplificate, per non dire grossolane. Infine, tornando agli aspetti economici, va sottolineato che differenti metodologie di valutazione dei costi possono condurre a stime assai diverse fra loro, quand'anche riferite esclusivamente ai costi dei servizi sanitari. Volendo citare come esempio concreto i costi delle prestazioni ospedaliere (la voce di spesa di gran lunga più rilevante in tutti i sistemi sanitari europei), nelle CEA tali valori sono spesso derivati per semplicità da tariffari DRG nazionali, stimati attraverso indagini territoriali assai limitate e saltuariamente aggiornate nella maggior parte delle nazioni UE (Italia inclusa). Ne consegue che qualsiasi risultato finale di una CEA dovrebbe essere valutato con molta cautela e tutti i dati utilizzati per condurla dovrebbero essere analizzati con grande attenzione, soprattutto negli studi di farmacoeconomia finanziati dalle aziende farmaceutiche con finalità (inevitabilmente) di marketing. D'altro canto, è anche doveroso riconoscere che tutti i limiti metodologici delle CEA sussistono anche quando le analisi vengono condotte dalle agenzie pubbliche,<sup>10</sup> nel qual caso si aggiunge sistematicamente la variabile prezzi dei nuovi farmaci come ulteriore fonte di incertezza.<sup>11</sup>

## **SCENARIO ALTERNATIVO DI POLITICA DEL FARMACO**

Alla luce dello stato generale dell'arte tuttora molto incerto dell'HTA fin qui descritto, riteniamo sia giunta l'ora di trarre qualche insegnamento dall'esperienza fin qui maturata in una prospettiva europea di politica del farmaco. La priorità di gran lunga più importante è a nostro avviso quella di rivedere radicalmente il processo

---

attualmente adottato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per l'approvazione di nuovi farmaci, sempre più ristretto alle valutazioni dei dati di sicurezza e efficacia (assoluta) disponibili nelle prime fasi di sviluppo, come logica conseguenza della tendenza attuale ad accelerare il più possibile l'iter registrativo delle nuove terapie farmacologiche.<sup>12</sup> All'atto pratico, EMA richiede alle aziende farmaceutiche di condurre solamente RCT a basso rischio per la registrazione dei nuovi farmaci, di superiorità rispetto al placebo o di non inferiorità rispetto alle terapie già disponibili, posponendo l'eventuale conduzione di studi mirati a verificarne il valore aggiunto alla fase successiva all'approvazione all'immissione in commercio. In ultima analisi, questo approccio a monte di EMA genera necessariamente un notevole livello di incertezza a valle per le autorità nazionali (ad esempio, AIFA), portando come prevedibile conseguenza a decisioni in materia di rimborsabilità dei farmaci spesso difformi da un Paese all'altro.<sup>13,14</sup> Piuttosto che istituire un'altra (presumibilmente altrettanto onerosa) agenzia europea per l'HTA sui farmaci, come raccomandato dalla CE,<sup>15</sup> riteniamo sia molto più opportuno rendere più efficace (ed efficiente) l'operato di EMA, estendendo i suoi compiti attuali dalle semplici valutazioni preliminari di rischio-beneficio della sicurezza e dell'efficacia dei nuovi farmaci a quelle di efficacia relativa (eventuali studi post-marketing inclusi). Oltre a ridurre drasticamente la duplicazione delle procedure normative in tutte le nazioni della UE, e quindi a limitare sprechi di risorse umane e finanziarie a livello nazionale, l'estensione delle funzioni attuali di EMA eviterebbe a priori le problematiche di reciproco coordinamento generate dalla nascita di una nuova agenzia europea di HTA come quella prevista dalla CE, con conseguenti (e facilmente prevedibili) carichi burocratici di notevole entità. Una volta deciso quali farmaci siano ammissibili alla rimborsabilità nei paesi della UE in base alle REA condotte da EMA, la definizione dei prezzi a livello nazionale potrebbe essere drasticamente semplificata orientandosi verso procedure di budget, cioè standardizzando i costi unitari dei farmaci rimborsabili inclusi nelle stesse classi terapeutiche.<sup>16</sup> Il passaggio epocale dalla fissazione di singoli prezzi (inevitabilmente) irrazionali per ciascun farmaco a quella di budget razionali per categorie terapeutiche consentirebbe alle agenzie farmaceutiche nazionali di evitare di condurre contrattazioni (inevitabilmente opache e discrezionali) con le aziende farmaceutiche,

---

per poi raggiungere accordi d'intesa dai risultati spesso assai modesti dal punto di vista dei singoli sistemi sanitari. Tale cambio di strategia permetterebbe di controllare la spesa farmaceutica pubblica di ogni nazione della UE in modo assai più efficace, consentendo anche a ciascun Paese di definire budget finanziari compatibili con la propria ricchezza interna e conseguente disponibilità economica in campo sanitario.

**C**oncludendo, riteniamo che le nostre riflessioni in materia di HTA sui farmaci nella UE, orientate a modificarne radicalmente la politica attuale e le prospettive future, possano essere estese anche a realtà nazionali assai meno sviluppate di altri continenti, molte delle quali guardano sempre con grande attenzione alle politiche del farmaco adottate dalla UE. È giunta l'ora di fare chiarezza anche a livello mondiale sulla "storia infinita" dell'HTA, e non solamente in ambito farmaceutico. Un approccio purtroppo in grado di fornire risposte tanto promettenti quanto deludenti alle domande concrete legittimamente sollevate in tutte le nazioni del mondo in materia di sostenibilità della spesa farmaceutica e più in generale sanitaria.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Banta D, Jonsson E. History of HTA: Introduction. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25Suppl 1:1-6.
2. Migliore A. Towards a regulation of HTA in Europe: the proposal from the European Commission. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(1):1-2.
3. Kissler A, Knieriemer J, Fasan A, et al. Towards compatibility of EUnetHTA JCA methodology and German HTA: a systematic comparison and recommendations from an industry perspective. *Eur J Health Econ*. 2021;10.1007/s10198-021-01400-2.
4. Kanavos P, Angelis A, Drummond M. An EU-wide approach to HTA: An irrelevant development or an opportunity not to be missed? *Eur J Health Econ*. 2019;20(3):329-32.
5. Padula A, Garattini L. Health technology assessment for pharmaceutical regulation in the European Union: do we need another body? *J R Soc Med*. 2020;113(1):12-5.
6. Otto I, Kahrass H, Mertz M. "Same same but different"? On the questionable but crucial differentiation between ethical and social aspects in health technology assessment. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2021;164:1-10.
7. Widrig, D, Tag B. HTA and its legal issues: a framework for identifying legal issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(6):587-94.
8. Csanádi M, Ozierański P, Löblová O, et al. Shedding light on the HTA consultancy market: Insights from Poland. *Health Policy*. 2019;123(12):1237-43.
9. Garattini L, Padula A. Dutch guidelines for economic evaluation: 'from good to better' in theory but further away from pharmaceuticals in practice? *J R Soc Med*. 2017;110(3):98-103.
10. Charlton V. NICE and Fair? Health Technology Assessment Policy Under the UK's National Institute for Health and Care Excellence, 1999-2018. *Health Care Anal* 2020; 28:193-227.
11. Vreman RA, Mantel-Teeuwisse AK, Hövels AM, et al. Differences in Health Technology Assessment Recommendations Among European Jurisdictions: The Role of Practice Variations. *Value Health*. 2020;23(1):10-16.
12. Curto A, van de Vooren K, Garattini L. Market approval for drugs in the EU: time to change direction? *Eur J Health Econ*. 2017;18(8):933-6.
13. Bloem LT, Vreman RA, Peeters NWL, et al. Associations between uncertainties identified by the European Medicines Agency and national decision making on reimbursement by HTA agencies. *Clin Transl Sci*. 2021;14(4):1566-77.
14. Kieslich K. Paradigms in operation: explaining pharmaceutical benefit assessment outcomes in England and Germany. *Health Econ Policy Law*. 2020;15(3):370-85.

- 
15. Kolotourou K, Ermacora P, Grosvenor A. The evolution of European HTA and access to innovative medicines. *J Comp Eff Res.* 2019;8(5):275-8.
  16. Garattini L, Finazzi B, Mannucci PM. Pharmaceutical pricing in Europe: time to take the right direction. *Intern Emerg Med.* 2022;17(4):945-8.



*"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a [cs@marionegri.it](mailto:cs@marionegri.it) invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".*