

XII Congresso Nazionale della Società Italiana di Health Technology Assessment

LA FILIERA DELL'INNOVAZIONE TECNOLOGICA IN SANITÀ

Milano, 10-11 ottobre 2019

Sessione plenaria “L’innovazione per una sanità di valore”

L’innovazione per una sanità di valore: un’introduzione	2
<i>Carlo Favaretti</i>	
Innovazioni dirompenti: quale impatto su salute e sanità?	4
<i>Walter Ricciardi</i>	
Rivoluzione genetica e medicina di precisione	11
<i>Bruno Dallapiccola</i>	
Innovazione e problematiche regolatorie nel trasferimento dalla ricerca alla pratica	14
<i>Luca Pani, Xhulia Paja</i>	
Assessment of the innovation: a challenge for HTA	18
<i>Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea</i>	

L'innovazione per una sanità di valore: un'introduzione

Innovation for a value-based healthcare: an introduction

Carlo Favaretti

Presidente onorario, Società Italiana di Health Technology Assessment

Abstract

A plenary session on Innovation for a value-based healthcare has been organized at the 12th National Conference of the Italian Society of Health Technology Assessment (SIHTA). The present Special Issue focuses on the definitions of innovation and value-based healthcare, and highlights the four presentations on disruptive innovation for health and healthcare; genetic revolution and precision medicine; research, development and reimbursement of the pharmaceutical innovation; and assessment of innovation as a challenge for health technology assessment (HTA).

Definizioni

Innovazione e valore sono due parole ricorrenti e molto (ab)usate nel dibattito sul Servizio sanitario nazionale italiano. Abbiamo ritenuto che una sessione plenaria del XII^o Congresso Nazionale della Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA), dedicata a queste due parole e al loro impatto sull'evoluzione dell'HTA, possa essere utile per coloro che, tra mille difficoltà, continuano a lavorare per sostenere elementi di razionalità nei processi decisionali che si sviluppano a livello macro (di tipo prevalentemente regolatorio, nazionale e regionale), a livello meso (di tipo prevalentemente organizzativo e manageriale) e a livello micro (di tipo professionale nelle decisioni cliniche).

Sul tema dell'innovazione, come agente di cambiamento radicale, Keely e coll. [1] hanno fatto il punto in modo sistematico ed efficace nel loro libro *Ten types of innovation*. Essi affermano che l'innovazione è la creazione di una nuova offerta che funzioni, precisando che a) l'innovazione non è un'invenzione; b) l'innovazione deve avere un ritorno economico; c) poche cose sono veramente innovative; d) l'innovazione va al di là del nuovo prodotto. Essi, inoltre, affermano che innovare significa identificare i problemi rilevanti, che contano, e affrontarli in modo sistematico per fornire soluzioni efficaci. Ciò significa che a) sapere dove innovare è altrettanto importante che sapere come farlo; b) bisogna affrontare il problema più importante per primo; c) si devono rifiutare le soluzioni incomplete; d) l'innovazione che non arriva al mercato non conta niente; e) bisogna tradurre la complessità in semplicità.

Indirizzo per la corrispondenza:

Carlo Favaretti
carlo.favaretti@unicatt.it

Per quanto riguarda il concetto di valore, va ricordato che la sua prima messa a punto da parte di Michael Porter risale a circa un decennio fa [2]. Porter costruisce il concetto di valore sugli esiti di salute, determinati dal complesso delle cure e dei processi assistenziali, per dollaro speso; precisa che il valore deve essere sempre riguardare il vantaggio per il paziente; puntualizza che la riduzione dei costi (come misura di efficienza) senza considerare gli esiti per la salute è pericolosa perché porta a falsi "risparmi" e a limitare potenzialmente l'efficacia delle cure; innova l'analisi economica portando gli esiti di salute al numeratore e i costi al denominatore.

In Europa, Muir Gray [3] allarga il concetto di valore introducendo la definizione di assistenza sanitaria basata sul triplo valore: il valore allocativo (allocare risorse in modo equo ai diversi sottogruppi di popolazione massimizza il valore per l'intera popolazione); il valore tecnico (migliorare qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria aumenta il valore derivato dall'allocazione delle risorse a particolari servizi); il valore personale (decidere sulla base delle migliori prove di efficacia, determinare al meglio le condizioni e i valori individuali).

Più recentemente, l'Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH), di cui Walter Ricciardi ha fatto parte, ha prodotto, per conto della Commissione Europea, il rapporto *Defining Value in "value-based healthcare"* [4].

Nel rapporto viene proposto di considerare, oltre al valore personale, tecnico e allocativo, il valore sociale per sottolineare l'importanza dell'assistenza sanitaria nel determinare la partecipazione e la coesione sociale.

Struttura della sessione

La sessione inizia con Walter Ricciardi che affronta il tema delle innovazioni dirompenti e del loro impatto sulla salute e sulla sanità. La sua partecipazione all'Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH) è preziosa per inquadrare le potenzialità e i limiti dell'innovazione tecnologica, organizzativa, di prodotti e servizi, e risorse umane in Italia, con lo sguardo rivolto anche agli altri paesi dell'Unione Europea, che hanno ovviamente problemi simili ai nostri.

Bruno Dallapiccola illustra come la genomica e la medicina di precisione rappresentino dei veri e propri laboratori per nuove politiche per la salute. La medicina di precisione è figlia della rivoluzione seguita al progetto di sequenziamento del genoma umano. La rivoluzione è stata ed è certamente guidata dalla tecnologia e ci pone di fronte a un im-

perativo etico e di giustizia sociale a fronte degli enormi costi della ricerca e sviluppo di test e farmaci.

Luca Pani approfondisce le nuove sfide che riguardano l'innovazione e le problematiche regolatorie che si pongono nel trasferimento dalla ricerca alla pratica, sia in generale che, in particolare, per gli *advanced therapy medicinal products* (ATMP) che includono la terapia genica. Modelli e concetti di *payment by results*, *value for money*, *budget impact analysis*, *conditional reimbursement schemes* vengono analizzati e discussi

Infine, Iñaki Gutiérrez Ibarluzea, Presidente di Health Technology Assessment International, riflette sulla sfida che la valutazione dell'innovazione lancia all'Health Technology Assessment.

Sfida per l'Health Technology Assessment

Negli ultimi decenni l'Health Technology Assessment ha avuto un enorme sviluppo e ha definito con sempre maggiore precisione strumenti e metodi per applicarlo a livello macro, meso e micro dei sistemi sanitari, con riguardo sia all'introduzione di nuova tecnologia (intesa nel suo senso più ampio) che ai necessari disinvestimenti per eliminare l'obsolescenza e l'assistenza di scarso valore, con l'obiettivo di rendere più sostenibili i sistemi stessi. La collaborazione internazionale ha avuto un ruolo centrale. Ricordo solamente alcune di queste collaborazioni: l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) [5]; l'European Network for Health Technology Assessment (EUNetHTA) [6]; il Progetto

Adopting Hospital-based Health Technology Assessment (AdHopHTA) [7].

Abbiamo ora strumenti e metodi piuttosto solidi per supportare le decisioni regolatorie in fase di introduzione di nuove tecnologie; abbiamo una situazione più debole per quanto attiene il rapporto tra HTA e disinvestimento e per quanto riguarda l'allineamento temporale tra *assessments* e decisioni.

La vera sfida, probabilmente, sarà la costruzione di una cornice concettuale e metodologica per una nuova HTA che sia a supporto di processi decisionali centrati sui pazienti, tempestivi e ad elevato orientamento sociale, per perseguire in Italia e in Europa un'assistenza sanitaria integrata di valore.

Bibliografia

1. Keeley L, Pikkell R, Quinn B, Walters H (2013) Ten types of innovation: the discipline of building breakthroughs. Wiley, Hoboken (NJ).
2. Porter ME (2010) What is value in health care? *New Engl J Med* 363:2477-2481.
3. Gray JA (2012) Optimising the value of interventions for populations. *Br Med J* 345:e6192.
4. European Commission. Defining Value in "value-based health-care", Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH), https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expert-panel/files/docsdir/024_defining-value-vbhc_en.pdf
5. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment. <http://www.inahta.org>
6. The AdHopHTA Handbook of Hospital-based Health Technology Assessment (2015): 218.

Innovazioni dirompenti: quale impatto su salute e sanità?

Disruptive innovations: which impact on well-being and health care?

Walter Ricciardi

Abstract

Disruptive innovations can be important means for health care policy to tackle growing demand for services, increased costs, and lack of funding.

The Expert Panel on investing in health of European Commission (EXPH), defined “disruptive innovation” in health care “as a type of innovation that creates new networks and new organizations based on a new set of values, involving new players, which makes it possible to health improve outcomes and other valuable goals, such as equity and efficiency”.

In light of current knowledge, disruptive innovations in health care are expected to involve mostly three strategic areas: translational research, technology, and precision medicine.

Disruptive innovations in health care often provide new and different perspectives, reducing complexity and favoring the empowerment of the citizen/patient. Hence, they should be considered by policy makers as new methods to overcome old issues.

However, disruptive innovations also carry with them difficulties in their implementation process and the need of a remarkable amount of human, physical, and financial resources.

Nevertheless, regarding the Italian health care context, there is a need for structural changes, such as the introduction of effective policies to prevent diseases, strengthen the access to quality primary care, and improve care process coordination, in particular for people with chronic diseases.

The most disruptive innovation for Italy would be to reallocate human and economic resources from care to prevention of diseases. This would need a deep rearrangement of the health system, with new roles for preventive medicine health-care professionals and new tasks for existing institutions.

Sezione di Igiene, Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia
Department of Woman and Child Health and Public Health - Public Health Area, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

Indirizzo per la corrispondenza:

Walter Ricciardi
Walter.Ricciardi@unicatt.it

Che cos'è un'innovazione?

Le organizzazioni sanitarie devono attualmente far fronte a una sfida estremamente complessa caratterizzata dalla domanda crescente di servizi, dall'aumento dei costi e da finanziamenti insufficienti. I modelli di assistenza sanitaria devono essere pertanto continuamente adattati per migliorare in termini di strutture organizzative, risorse umane, processi, prodotti, servizi e tecnologie per far fronte a questa sfida [1].

È quindi necessario che i sistemi sanitari vengano continuamente caratterizzati da adeguate innovazioni che ne garantiscano qualità e sostenibilità [2].

L'innovazione può essere classificata in base al suo impatto sugli stakeholder come incrementale o dirompente (**Tabella 1**).

Le innovazioni dirompenti si riferiscono a innovazioni che modificano i vecchi sistemi, creano nuovi attori e servono nuovi gruppi di persone, o gli stessi gruppi di persone con nuovi prodotti, mentre emarginano quelli vecchi e offrono valore a coloro che implementano e si adattano con successo all'innovazione. L'innovazione dirompente, infatti, richiede quasi sempre lo sviluppo di una nuova cultura professionale [3].

Contrariamente all'innovazione dirompente, un'innovazione incrementale non crea nuovi mercati o reti di valore, ma piuttosto fa “solo” evolvere quelli esistenti, migliorandoli. Le innovazioni incrementali possono essere “discontinue” (ovvero “trasformative” o “rivoluzionarie” o “radicali”) o “continue” (ovvero “evolutive”).

Il termine tecnologie dirompenti è stato coniato da Bower e Christensen e presentato nell'articolo “Disruptive Technologies: Catching the Wave” [5].

Nella “soluzione dell'innovatore” [6], l'autore ha sostituito il termine tecnologia dirompente con innovazione dirompente, perché ha riconosciuto che poche tecnologie sono intrinsecamente incrementali o dirompenti; piuttosto è il modello di business (in particolare statunitense) che consente alla tecnologia di avere un impatto dirompente.

Le innovazioni dirompenti non sono necessariamente “tecnologie avanzate”. Esse sono spesso nuove combinazioni di componenti già esistenti, applicate in modo intelligente a una piccola e vivace rete di valore.

Christensen definisce un'innovazione dirompente come un prodotto o un servizio progettato per un nuovo gruppo di clienti.

Tabella 1. Tipi di innovazione

Incrementale	Un'innovazione che non influisce sui mercati esistenti	
	Evolutiva (continua o dinamica)	Un'innovazione che migliora un prodotto in un mercato esistente secondo le aspettative dei clienti
	Rivoluzionaria (discontinua o radicale)	Un'innovazione che è inaspettata, ma non influenza i mercati esistenti
Dirompente	Un'innovazione che crea un nuovo mercato o espande un mercato esistente applicando un diverso insieme di valori, che alla fine (e inaspettatamente) supera un mercato esistente Le caratteristiche principali sono quelle di: a) migliorare i risultati di salute b) creare una nuova cultura professionale c) servire nuovi gruppi e/o avere nuovi prodotti/servizi (“creare nuovi mercati”) d) creare nuovi “giocatori” e) sovvertire vecchi schemi	

Fonte: Expert Panel on effective ways of investing in health, Disruptive innovations – Consideration for health and health care in Europe [4], modificata.

Innovazioni dirompenti e sanità

L'evoluzione di società, tecnologie e organizzazioni crea esigenze diverse e offre nuove possibilità per risolverle.

L'innovazione è una caratteristica chiave che le organizzazioni devono incorporare come condizione per offrire soluzioni sostenibili ed efficienti. Ma non tutte le innovazioni sono appropriate; se il loro costo è troppo elevato per i benefici ottenuti o se la qualità e la sicurezza dei servizi sono ridotte riducendo i costi, questi tipi di innovazioni non sono utili per le organizzazioni sanitarie.

I sistemi sanitari europei si basano sui valori di universalità, equità, solidarietà e accesso a servizi di alta qualità e sicurezza. Il rispetto di questi valori è una condizione preliminare quando si parla di innovazione.

Quando si discute dell'applicabilità del concetto di “innovazione dirompente” ai sistemi sanitari, è importante sottolineare che il contesto in cui sorge questo concetto (ambiente commerciale, contesto USA) rende difficile tradurlo immediatamente nei sistemi sanitari europei.

Ad esempio, mentre la dimensione rilevante della nozione di innovazione dirompente nel caso degli Stati Uniti è il reddito (o la ricchezza), poiché è l'elemento principale dell'accesso all'assistenza sanitaria, in Europa la dimensione pertinente per definire l'accesso ai servizi sanitari è il bisogno di cura.

Quasi tutti i sistemi sanitari degli Stati membri dell'Unione Europea offrono una copertura universale, il che significa che le persone più ricche e più povere hanno diritto a ricevere gli stessi servizi. È pertanto il concetto di maggiore necessità che guida l'accesso all'assistenza sanitaria.

In questo contesto, un'innovazione dirompente sarebbe quella che consente l'accesso generalizzato a un prodotto o un servizio precedentemente accessibile solo a quelli con un bisogno maggiore o quelli che non affrontano barriere d'accesso elevate. Pertanto, se una delle caratteristiche di un'in-

novazione dirompente è quella di “consentire l'accesso a un prodotto o servizio precedentemente accessibile solo ai ricchi o esperti, abbassando la qualità”, questo sembrerebbe non essere l'aspetto più rilevante per la maggior parte dei modelli sociali europei.

Un altro aspetto di un'innovazione dirompente, ovvero la sua capacità di “creare nuovi mercati”, potrebbe essere più facilmente applicabile. In questo caso è possibile progettare nuovi prodotti, nuovi servizi o nuovi modi di fare le cose, coprendo le esigenze sanitarie in un modo migliore (valore più elevato: maggiore qualità e costo ragionevole dei servizi pertinenti). L'idea che l'introduzione di nuovi modi di fare le cose a volte causi la sostituzione (“distruzione, disinvestimento, smantellamento”) del vecchio modo di fare le cose potrebbe anche essere un potente elemento per consentire il miglioramento, se applicato correttamente.

Nell'Opinione su “Disruptive innovations – Consideration for health and health care in Europe”, di cui sono stato relatore, l'Expert Panel on investing in health della Commissione Europea (EXPH), ha definito “l'innovazione dirompente nel settore sanitario” come “un tipo di innovazione che crea nuove reti e nuove organizzazioni sulla base di una nuova serie di valori, coinvolgendo nuovi attori, che consente di migliorare la salute e di raggiungere altri obiettivi preziosi, come equità ed efficienza.”

Questa innovazione sostituisce i vecchi sistemi e modi di fare le cose.

Oltre alla definizione “europea” di innovazione dirompente il Panel ha elaborato anche una nuova tassonomia delle innovazioni dirompenti basata sui “campi di applicazione” e sulle loro categorie.

Le categorie principali identificate sono quattro:

- tecnologica (tecnologie a bassa ed alta complessità)
- organizzativa (modelli, strutture, processi)
- prodotti e servizi

- risorse umane (personale sanitario, pazienti, cittadini e comunità).

Questa classificazione, basata sul campo di applicazione, è naturalmente una categorizzazione teorica, poiché nella realtà un'innovazione dirompente può spesso influenzare più di un campo di applicazione, ad esempio possiamo avere un nuovo modello organizzativo che può rendere obsoleta una determinata tecnologia. Ancora, un'innovazione dirompente può creare nuove esigenze anche in un altro campo: ad esempio, l'introduzione di un nuovo modello organizzativo può creare nuove esigenze che possono richiedere nuove figure professionali o operatori sanitari, che a loro volta richiedono una formazione professionale specifica.

Gli esempi fatti dall'Expert Panel per chiarire la tassonomia sono i seguenti:

Innovazioni dirompenti in ambito tecnologico

Sviluppo di antibiotici:

- gli antibiotici hanno rivoluzionato la medicina nel XX secolo e, insieme alle vaccinazioni e allo sviluppo socio-economico, hanno portato alla quasi eradicazione di malattie come la tubercolosi nei paesi sviluppati.

Farmaci antiulcera:

- hanno fornito ai medici di base una nuova ed efficace tecnologia a basso costo che ha sostituito le tecnologie precedenti.

Chirurgia minimamente invasiva:

- sostituendo la chirurgia classica aperta ha comportato una riduzione della durata della degenza ospedaliera e una riduzione della morbilità e dei costi per il sistema sanitario.

Nuovo e più efficace trattamento per l'HCV:

- questi nuovi trattamenti possono cambiare completamente il decorso dell'infezione da epatite C, con la possibilità di ridurre drasticamente sia le conseguenze che l'incidenza della malattia.

Innovazioni dirompenti in ambito organizzativo

Salute mentale basata sulla comunità:

- un'innovazione organizzativa che ha sconvolto il vecchio modo di guardare e curare le persone affette da gravi disturbi mentali.

Organizzazioni responsabili (accountable) basate sulla popolazione:

- organizzazioni che massimizzano il valore e l'equità concentrandosi non su istituzioni, specialità o tecnologie, ma sulle popolazioni.

Assistenza integrata:

- un nuovo assetto organizzativo che si concentra su forme più coordinate ed integrate di prestazioni assistenziali rispetto alla precedente erogazione frammentata di servizi sanitari e sociali.

Innovazioni dirompenti in ambito di prodotti e servizi

Sviluppo delle cure palliative:

- ha spostato il paradigma dalla cura alle cure e ha migliorato l'aspettativa di vita e la qualità della vita nei pazienti con condizioni limitanti la vita.

Assistenza centrata sul paziente:

- ha determinato un'inversione completa della visione tradizionale in cui era centrale il servizio sanitario

Innovazioni dirompenti in ambito di risorse umane

Autogestione del diabete da parte del paziente:

- la somministrazione di insulina ha trasformato la cura del diabete dando ai pazienti la responsabilità dell'autogestione, ha creato nuove aree di pratica per coloro che erano destinati a sviluppare complicanze (retinopatia, nefropatia, piede diabetico, ecc.), alla fine ha portato alla cronicizzazione della cura.

Quali saranno le aree strategiche per le innovazioni dirompenti in sanità?

Alla luce delle attuali conoscenze è possibile ipotizzare che le innovazioni dirompenti in sanità si concentreranno in tre aree strategiche: ricerca traslazionale, tecnologie e medicina di precisione.

Ricerca traslazionale

Le innovazioni, comprese le innovazioni dirompenti, possono verificarsi in uno qualsiasi dei momenti del continuum della ricerca traslazionale: “scoperta di base; prova concettuale sull'uomo; sviluppo clinico; medicina basata sull'evidenza; adozione pratica; valutazione di sanità pubblica; stato di salute della comunità; servizio sanitario globale” [7]

Probabilmente, l'innovazione più dirompente nell'assistenza sanitaria negli ultimi 10 anni è stato il cambiamento della posizione del paziente da attore piuttosto passivo, sottoposto a procedure e richiesto di rispettare i regimi terapeutici, verso un soggetto attivo, che definisce obiettivi e controlla indicatori, e che co-produce il proprio piano di cura.

Tecnologie

La medicina nel 21° secolo dipende sempre più dalla tecnologia, definita come qualsiasi intervento che può essere utilizzato per promuovere la salute, per prevenire, diagnosticare o curare malattie o per la riabilitazione o l'assistenza a lungo termine (International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) 2013) [8].

Thomas [9,10] ha classificato l'evoluzione della medicina in rapporto alle tecnologie secondo tre livelli:

- il primo quando si verifica una situazione in cui non c'è molto da fare per cambiare il decorso della malattia, tut-

tavia, si può fare molto per aiutare i pazienti durante l'episodio di malattia. Un esempio è la terapia di supporto e i progressi tecnici che facilitano il processo di cura per i *caregivers*

- il secondo quando è possibile influenzare il decorso della malattia e migliorare i risultati. La tecnologia viene spesso utilizzata in ospedali ed è costosa. Esempi possono essere la radioterapia o la chirurgia oncologica, il trattamento delle vittime della polio nel polmone d'acciaio, la dialisi e il trapianto per insufficienza renale cronica
- il terzo si basa sulla piena comprensione della malattia. La tecnologia potrebbe così offrire prevenzione e cura a basso costo. Un esempio potrebbe essere la scoperta del ruolo dell'*Helicobacter pylori* come principale causa di sanguinamento delle ulcere allo stomaco negli anni Ottanta che ha rivoluzionato il processo di trattamento e ha eliminato la necessità di un intervento chirurgico per la malattia dell'ulcera. Una vera comprensione della malattia facilita la possibilità di rendere la cura disponibile a tutti, senza sprechi e determina un significativo miglioramento del risultato.

Il modello di progresso medico di Thomas mostra forti legami con la teoria dell'innovazione dirompente di Christensen.

Va notato che ci sono spesso forti incentivi per lo sviluppo di nuove tecnologie di secondo livello, che rispondono a importanti esigenze mediche non soddisfatte. Tuttavia, queste tecnologie sono spesso costose e non particolarmente efficaci [11]. D'altra parte, esse possono rappresentare un passo necessario nella comprensione e nello sviluppo della medicina. Di conseguenza, la questione dovrebbe risiedere nell'equilibrio ottimale tra gli investimenti tra bassa ed alta tecnologia e nella promozione dell'accesso rapido a una nuova alta tecnologia quando questa diviene disponibile.

Medicina di precisione

La medicina di precisione è definita come l'assistenza sanitaria basata su informazioni personalizzate sul rischio genomico (biomarcatori) confrontato con dati genomici di popolazione (biobanca) e utilizzata per prevenire, diagnosticare e curare le malattie [12].

Inerente a questa definizione è l'obiettivo di migliorare i risultati clinici per i singoli pazienti e minimizzare gli effetti collaterali non necessari per coloro che hanno meno probabilità di avere una risposta a un particolare trattamento [13].

Alcuni usano i termini medicina personalizzata e medicina di precisione in modo intercambiabile, mentre altri intendono significati leggermente diversi. Il termine medicina di precisione è spesso riferito a una diagnosi ottenuta utilizzando tecniche di genetica molecolare che identificano, ad esempio, il tipo particolare di tumore che un individuo può avere.

Ciò consentirebbe a una donna di sapere non solo di avere un carcinoma mammario, ma anche di conoscere il parti-

colare sottotipo di carcinoma mammario coinvolto. Uno dei vantaggi di questo è non solo che alla donna potrebbe essere offerto un trattamento specifico per quel sottotipo, ma anche che a tutte le donne che non soffrono di quel particolare sottotipo potrebbe essere risparmiato un trattamento che non avrebbe effetti benefici per loro, ma ciò determinerebbe possibili effetti dannosi.

La capacità di rilevare particolari sottogruppi all'interno della popolazione di persone con pressione sanguigna elevata consentirebbe a ciascun sottogruppo di offrire un trattamento correlato al problema che è la causa della loro alta pressione sanguigna. In effetti, l'ipertensione è una conseguenza di una serie di diversi meccanismi patologici.

È importante sottolineare, tuttavia, che esisteva la medicina personalizzata prima della decodifica del genoma umano e, in un certo senso, che tutte le cure mediche dovrebbero essere personalizzate.

C'è però stato un grande interesse per la medicina genomica e il suo potenziale per rendere le cure più precise e personalizzate. Tuttavia, lo sviluppo di questo campo non è privo di limitazioni e problemi che saranno aggravati dalla crescente capacità degli individui di poter acquistare commercialmente il sequenziamento del proprio genoma. Questi servizi, già ampiamente disponibili, rilasciano rapporti espressi in termini di percentuale relativa, il che potrebbe portare alla generazione di alti livelli di ansia e/o domanda incongrua di servizi sanitari.

L'Unione Europea sta già finanziando alcuni progetti per esplorare questo problema in numerosi Stati membri spingendo a valutare i costi e i benefici delle attività di:

- diagnostica molecolare per identificare le persone che potrebbero beneficiare di particolari attività di prevenzione;
- diagnostica molecolare per identificare alcuni gruppi che dovrebbero ricevere o meno un trattamento particolare;
- identificazione di gruppi di pazienti che potrebbero trarre beneficio da un particolare tipo di trattamento specifico per quel sottogruppo.

La medicina di precisione è certamente un esempio di innovazione dirompente che richiede però un'attenzione particolare ed urgente perché presenta sia un grande potenziale che grandi rischi [14].

Come si realizzano le innovazioni dirompenti in sanità?

Per concretizzare un'innovazione dirompente in sanità è necessario che vi siano o degli elementi che fungano da *driver* o dei fattori abilitanti ed è necessario superare barriere ed ostacoli, anche tramite adeguati incentivi.

I *driver* sono elementi che fanno realizzare o sviluppare una particolare innovazione, quelli abilitanti sono invece persone o cose che rendono possibile l'innovazione.

Tra i primi possiamo elencare:

- focalizzarsi sulla salute delle popolazioni piuttosto che su quella degli individui

- utilizzare i dati, le informazioni e gli strumenti di supporto decisionale
- creare un continuum di cure dalla promozione e prevenzione al trattamento e al recupero per una migliore gestione delle malattie
- sperimentare nuovi modelli di assistenza e finanziamento dell'assistenza
- istituire un sistema di assistenza sanitaria di base di alta qualità universalmente accessibile per tutti i cittadini.

Per quanto attiene i fattori abilitanti:

- utilizzare approcci di promozione della salute e prevenzione delle malattie e un'efficace gestione dei casi per migliorare la salute della popolazione e ridurre le malattie e le emergenze
- utilizzare cartelle cliniche elettroniche
- coltivare una consapevolezza condivisa dell'importanza delle linee guida per la qualità e degli interventi sanitari basati sull'evidenza
- investire meno soldi nella tecnologia di fascia alta e più nelle tecnologie che semplificano i problemi di salute
- abbracciare la cultura della sperimentazione e l'apprendimento a livello di organizzazione
- promuovere la formazione interprofessionale
- sviluppare l'integrazione di assistenza sanitaria e sociale.

Gli incentivi, infine, sono fattori che motivano o incoraggiano qualcuno a fare qualcosa. Gli incentivi sono un mezzo importante per attrarre, trattenere, motivare, soddisfare e migliorare le prestazioni dei sistemi sanitari. Possono essere applicati a gruppi, organizzazioni e individui. Gli incentivi possono essere positivi o negativi (come nei disincentivi), finanziari (ad es. programmi di finanziamento della ricerca) o non finanziari (ad es. creazione di progetti pilota) e tangibili o intangibili.

Quali sono gli ostacoli alla realizzazione delle innovazioni dirompenti?

La mancata realizzazione di innovazioni dirompenti potenzialmente importanti può essere determinata dalla resistenza di persone o di organizzazioni che potrebbero essere influenzate negativamente dall'innovazione.

In alcuni casi le innovazioni dirompenti sono state non solo ignorate, ma anche oggetto di azioni di discredito. In altri casi, la regolamentazione ha ostacolato l'attuazione, con l'effetto di mantenere lo status quo. In questi casi diventa quindi necessario superare la potenziale inerzia della regolamentazione [15].

Tra gli ostacoli è possibile includere:

1. Ostacoli da parte degli operatori:

- opposizione: riluttanza al cambiamento o resistenza al cambiamento; sentimenti di perdita di proprietà dei processi operativi; modifica delle prassi di lavoro, modifica del carico di lavoro

- barriere culturali: crisi di identità; silos professionali; divario operatori sociali e sanitari; limitazione dei partner delle reti; livelli organizzativi diversi non abituati a lavorare in collaborazione; resistenza al cambiamento delle pratiche reattive attuali in un sistema preventivo e/o proattivo
- mancanza di formazione e motivazione: sensibilizzazione e formazione percepite come problemi e non come opportunità; mancanza di strumenti di condivisione delle informazioni; comunicazione tra gli operatori inadeguata; assenza di linee guida cliniche integrate; sovrapposizione tra le responsabilità e i ruoli degli operatori.

2. Ostacoli da parte di pazienti/persona:

- barriere culturali: mancata accettazione della soluzione; scorretto coinvolgimento degli utenti nello sviluppo di soluzioni innovative
- mancanza di formazione degli utenti finali
- assenza di supporto per la mobilità.

3. Barriere organizzative/istituzionali, reti e processi inadeguati

- mancanza di un modello di business realistico
- carente processo di approvvigionamento
- assenza o carenza di incentivi
- mancanza di analisi e pianificazione tecniche adeguate
- mancanza di supporto manageriale
- sistemi informativi inadeguati
- mancanza di interoperabilità tra soluzioni tecnologiche; organizzazioni che lavorano con diverse cartelle cliniche
- difficoltà a coordinare autorità diverse (livelli: locale, regionale, nazionale; settori: assistenza sanitaria, assistenza sociale)
- modello organizzativo eccessivamente burocratico.

4. Barriere economiche e legali:

- inadeguati investimenti in infrastrutture, tecnologia e manutenzione
- precario contesto economico
- barriere normative
- controlli inadeguati e/o eccessivi
- inadeguati modelli di pagamento.

5. Mancanza di supporto politico:

- inadeguatezza e/o incomprendimento della classe politica
- mancanza di leadership.

6. Inadeguati sistemi di valutazione:

- mancanza di sistemi di valutazione e rendicontazione (*accountability*).

Considerazioni conclusive: quali innovazioni dirompenti per l'Italia?

Dalla discussione sinora condotta appare evidente che le innovazioni dirompenti possono essere uno strumento im-

portante non solo sui mercati di prodotti e servizi, ma anche nelle politiche sanitarie.

Le innovazioni dirompenti in sanità spesso forniscono una prospettiva nuova e diversa delle cose, una prospettiva che tende a ridurre la complessità a favore dell'*empowerment* del cittadino-paziente e dovrebbero quindi essere considerate dai decisori come possibili nuovi metodi per affrontare vecchie questioni.

La crisi ha posto notevoli sfide per i sistemi sanitari di tutti i Paesi più avanzati, in particolare per quelli europei, in cui i sistemi di welfare sono molto generosi. In un contesto in cui, da un lato disoccupazione e povertà faranno aumentare la domanda di servizi sanitari e dall'altro i bilanci pubblici continueranno ad essere limitati in termini di risorse disponibili, gli effetti della crisi sulla salute rischiano di diventare sempre più evidenti col passare del tempo [16].

Per vincere questa sfida è necessario cambiare rotta su una serie di aspetti che hanno caratterizzato la politica sanitaria italiana dal 2001 fino a oggi.

La sfida più importante che oggi si possa raccogliere è riuscire a vedere questa crisi economica e finanziaria come un'opportunità per introdurre innovazioni dirompenti nel sistema sanitario e, più in generale, nel sistema di sicurezza sociale.

Da quanto abbiamo detto in precedenza, è evidente che più le innovazioni coinvolgono importanti cambiamenti strutturali, più sono difficili da attuare rispetto - per esempio - a semplici interventi che possano tendere a ridurre i prezzi dei farmaci o introdurre misure di compartecipazione alla spesa. Innovazioni che incidono in modo strutturale sul sistema richiedono anche investimenti in capitale umano, fisico e finanziario.

Purtuttavia, occorre cambiare in modo strutturale la sanità in Italia, cercando di introdurre politiche efficaci per prevenire le malattie, rafforzare l'accesso ad un'assistenza primaria di qualità e migliorare il coordinamento delle cure, soprattutto per le persone con patologie croniche. I vantaggi di una tale operazione sarebbero però elevatissimi e consentirebbero di traghettare il Paese verso un porto più sicuro.

Da un punto di vista di benessere collettivo la strategia ottimale dovrebbe essere quella di disegnare politiche sanitarie che siano "dinamicamente efficienti", che vuol dire creare oggi le migliori condizioni per operare meglio domani. Infatti, l'adozione (oggi) di misure atte a incrementare gli investimenti in prevenzione dovrebbe portare (domani) ad una riduzione del numero di persone da curare. Adottare un tale approccio significherebbe, quindi, anche guardare alla spesa sanitaria (o ad una larga parte di essa) più in termini di spesa per investimenti che di parte corrente. Sarà, però, necessaria una decisa inversione di tendenza nell'allocazione dei fondi per la sanità in Italia, che con una quota inferiore all'1% della spesa complessiva, si colloca tra gli ultimi posti nella classifica dei Paesi OCSE per l'investimento in prevenzione. Aspettare che i cittadini, in seguito ad anni di stili di vita poco salutari (es. eccessivo introito calo-

rico e proteico, malnutrizione, vita sedentaria, alcol, fumo), si ammalino e si rechino in pronto soccorso o in ospedale è una strategia perdente e costosissima. È quindi imperativo cambiare la rotta e promuovere politiche incisive di prevenzione e promozione alla salute.

L'innovazione più dirompente per il nostro Paese sarebbe quella di spostare risorse economiche e umane dalla cura delle malattie alla prevenzione. Questo imporrebbe di "re-ingegnerizzare" l'intero SSN, formando una nuova classe di professionisti della salute preventiva e trasformare, mettendole in rete, le strutture già esistenti sul territorio (es. strutture sanitarie, scuole alberghiere, scuole primarie e secondarie, palestre pubbliche) per educare attivamente i cittadini alla tutela della propria salute. Come a scuola, si dovrebbe insegnare ai cittadini a conoscere gli alimenti, a cucinare e alimentarsi in maniera sana ed equilibrata, a fare attività fisica in maniera corretta e regolare, e ad evitare l'esposizione a sostanze nocive per la salute. Inoltre, potrebbe essere auspicabile introdurre sistemi di incentivi (es. annullamento ticket sanitario o una sorta di schema bonus/malus) per i cittadini che mettono in pratica le strategie preventive (riducendo, ad esempio, la circonfenza vita e i fattori di rischio cardiovascolari e tumorali), favorendo in tal modo comportamenti virtuosi.

Se ciò non verrà realizzato, in uno scenario caratterizzato da un progressivo defianziamento pubblico che comincia a pregiudicare anche il funzionamento delle Regioni più virtuose e nella consapevolezza che quelle in piano di rientro già adesso non adempiono neppure all'erogazione dei "vecchi LEA", il risultato non potrà che essere l'allungamento delle liste d'attesa con spostamento della domanda verso il privato e aumento della spesa out-of-pocket sino alla rinuncia alle cure [1].

Crediamo, invece, che l'innovazione dirompente proposta sia realizzabile e sia vincente ma, proprio per quanto abbiamo descritto nella ultima parte di questo lavoro, siamo scettici sulla sua effettiva concretizzazione, anche perché il DEF 2017 esclude per i successivi 3 anni una ripresa del finanziamento pubblico e nulla pare essere cambiato in modo sostanziale con l'attuale Governo, per non parlare della caotica situazione della politica italiana alla fine del 2019.

Ma la speranza è l'ultima a morire.

Bibliografia

1. Ricciardi W (2019) La battaglia per la salute. Laterza, Bari
2. Gray M (2011) How to get better value healthcare (2nd edition). Oxford Press, Oxford.
3. Christensen CM, Horn MB, Johnson CW (2008) Disrupting class: how disruptive innovation will change the way the world learns. McGraw-Hill Professional, New York.
4. EXpert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH) (2016) Disruptive innovations – Consideration for health and health care in Europe. 13th plenary meeting of 29 february 2016. Available at: https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/012_disruptive_innovation_en.pdf.
5. Bower JL, Christensen CM (1995) Disruptive technologies: catching the wave. Harvard Business Review 73:43-53.
6. Christensen CM (2003) The innovator's solution: creating and

- sustaining successful growth. Harvard Business School Press, Cambridge (Mass).
7. Dzau VJ, Ackerly DC, Sutton-Wallace P et al (2010) The role of academic health science systems in the transformation of medicine. *Lancet* 375:949-953.
 8. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (2013) HTA glossary.
 9. Thomas L (1971) The technology of medicine. *N Engl J Med* 285:1366-1368.
 10. Thomas L (1978) *Lives of a cell: notes of a biology watcher*. Penguin Books.
 11. Kumar RK (2011) Technology and healthcare costs. *Ann Pediatr Cardiol* 4:84-86.
 12. James JE (2014) Personalised medicine, disease prevention, and the inverse care law: more harm than benefit? *Eur J Epidemiol* 29:383-390.
 13. Jameson JL, Longo DL (2015) Precision medicine - personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 372:2229-2234.
 14. Rubin R (2015) Precision medicine: the future or simply politics? *JAMA* 313:1089-1091.
 15. Christensen CM, Bohmer R, Kenagy J (2000) *Will Disruptive innovations cure health care?* Harvard Business School Publishing Corporation, Cambridge (Mass).
 16. Ricciardi W, Atella V, Cricelli C, Serra F (2015) *La tempesta perfetta*. Vita e Pensiero, Milano.

Rivoluzione genetica e medicina di precisione

Genetic revolution and precision medicine

Bruno Dallapiccola

Abstract

Precision medicine comes from the revolution of the genomic sequencing project. It has been a technological revolution: the second generation techniques (NGS – Next Generation Sequencing) allowed to cut times and costs of genetic tests by 100,000 times.

The impact on diagnosis and identification of new mendelian diseases has been very high, but a lot of work has to be done in order to increase the individual predictive value and translational impact of tests.

The term precision medicine seems to be more suitable than personalized medicine because a) the 85% of individual differences deal with rare or private variations whose functional meaning is unknown; b) the individual phenotype is not only determined by the DNA; c) since the conception, the individual genome changes due to millions of post zygotic mutations.

The genetics can identify causes and mechanisms of a great number of diseases: these mechanisms may act as molecular targets for a particular kind of “drugs” (i.e. CAR-T) able to fight the effects of mutations.

These “drugs” have a very high economic impact and challenge the healthcare systems worldwide. Equity and sustainability of healthcare systems are challenged in terms of access and price.

Genomics and precision medicine may be considered the labs for new health policies.

La medicina di precisione è figlia della rivoluzione che è seguita al progetto di sequenziamento del genoma umano. Di fatto, si è trattato di una rivoluzione essenzialmente tecnologica, che si è lasciata alle spalle, senza esserne ancora riuscita ad affrancarsi del tutto, gli strumenti tradizionali di analisi genetica sviluppati nella seconda metà del secolo scorso, nei confronti dei quali è stata innovativa in termini di risoluzione e, soprattutto, di potenza e tempi di analisi.

Rispetto alla risoluzione delle analisi citogenetiche sviluppate alla fine degli anni Cinquanta, che sono in grado di

identificare sbilanciamenti genomici mediamente di dimensioni uguali o superiori alle 10 Mb, le tecniche di citogenetica molecolare messe a punto alla fine degli anni Ottanta-inizio anni Novanta possono identificare duplicazioni o deficienze cromosomiche dell'ordine di migliaia/decine di migliaia/centinaia di migliaia/milioni di basi, e pertanto riconoscono le patologie genomiche. Le tecniche di sequenziamento sviluppate negli anni Ottanta, pur potendo identificare variazioni a livello di singola base e perciò studiare le patologie mendeliane, erano tuttavia idonee ad analizzare solo singoli geni o piccole porzioni di genoma. Questo giustifica i progressi relativamente lenti ottenuti negli ultimi anni del Novecento che hanno comunque consentito di sviluppare i test genetici, che rappresentano, ancora oggi, uno dei più significativi prodotti della ricerca genetica traslazionale.

La rivoluzione genetica è stata guidata dallo sviluppo delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS – Next Generation Sequencing), che negli ultimi 20 anni hanno consentito di abbattere di oltre 100.000 volte i tempi e i costi delle analisi genomiche: dai mesi/anni e dai 100 milioni di dollari richiesti nel 2000, ai pochi giorni e alle poche centinaia di euro di oggi. Se da un lato tutto questo ha consentito di analizzare, con un approccio genomico, ampie fasce di popolazione e di pazienti, dall'altro lato ha creato l'esigenza di formare nuove figure professionali, primi fra tutti i bioinformatici, e di impegnare una significativa parte delle risorse, in precedenza richieste dalle procedure analitiche, nell'interpretazione dei dati. È tuttavia necessario, ricordare alcuni limiti di queste analisi, che dipendono dall'attuale ancora frammentaria conoscenza del genoma, che si può sintetizzare nella mancata definizione del numero dei nostri geni, nell'incapacità di interpretare, e perciò di dare un peso, a tutte le varianti identificate dal sequenziamento e, soprattutto, nella limitata comprensione della parte non codificante del genoma [1].

Le tecniche NGS possono essere utilizzate con diversa profondità, consentendo di analizzare contemporaneamente e su più pazienti, singoli geni, famiglie di geni o pannelli di geni (ad es. tutti i geni noti correlati alle osteocondrodysplasie, al ritardo mentale, alle encefalopatie epilettiche, alla retinite pigmentosa, ecc.); oppure solo la parte codificante del genoma (cosiddetto esoma). Anche in questo caso l'analisi può essere diversificata, estendendola a tutti i geni-malattia noti (circa 5.500, cosiddetto esoma clinico o mendeliano), oppure ampliandola a tutta la porzione codificante del genoma (poco meno del 2%, cosiddetto esoma di ricerca, comprendente oltre 20.000 geni; WES o Wide Exome

Direzione Scientifica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS,
Roma, Italia

Indirizzo per la corrispondenza:

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS
Viale di Villa Pamphili, 100
00152 Roma
bruno.dallapiccola@opbg.net

Sequencing). Il livello più avanzato di analisi riguarda il sequenziamento completo del genoma (WGS – Wide Genome Sequencing), che con le tecniche attuali riesce a decrittare circa il 90% del genoma, compresa la parte non-codificante [2].

L'impatto di queste tecniche sulla diagnosi e sulla scoperta di nuove malattie mendeliane e nell'inquadramento dei pazienti senza diagnosi è corroborato da molti studi che confermano anche l'efficacia, in termini di costi e di risoluzione dell'approccio genomico che, di fatto, sta creando un nuovo paradigma nell'approccio ai pazienti affetti da malattie semplici, sintetizzabile nell'adagio “meno geni, più geni” [3,4]. Peraltro, anche in questo ambito resta molto lavoro da fare se si pensa che, a fronte dei circa 5.500 geni-malattia oggi noti, restano da definire le basi biologiche di almeno 3.200 malattie monogeniche o di presunta natura mendeliana [5].

La decodificazione dell'ereditabilità, cioè la componente genetica dei caratteri e delle malattie complesse, mediata dalle analisi genomiche, appare al momento largamente incompiuta. I dati desunti da alcune migliaia di pubblicazioni relative a centinaia di questi fenotipi si sintetizzano nella associazione con alcune decine di migliaia di variazioni, che tuttavia spiegano mediamente meno del 15% della loro ereditabilità e individualmente hanno un potere predittivo molto basso e perciò un bassissimo impatto traslazionale [6]. Pur con questi limiti, il WGS ha dimostrato che le differenze interindividuali si riassumono in circa 4-5 milioni di basi, la maggior parte delle quali hanno un effetto funzionale [7]. Tali variazioni costituzionali, insieme ai milioni di variazioni che si accumulano nel corso della vita (post-zigotiche) rendono le persone “uniche” a livello genetico.

Questa unicità è stata trainante sullo sviluppo della “medicina personalizzata”, un approccio innovativo al trattamento e alla prevenzione delle malattie, che prende in considerazione la variabilità interindividuale nei geni, nelle esposizioni ambientali e negli stili di vita. Tuttavia, una serie di evidenze biologiche raccomandano di abbandonare questa definizione. In primo luogo, in quanto l'85% delle differenze individuali riguarda variazioni rare o private, del cui significato funzionale sappiamo ancora poco e nulla. In secondo luogo, perché il fenotipo di una persona non dipende solo dal suo DNA. Piuttosto, noi siamo il risultato dell'interazione tra il genoma e l'ambiente inteso in senso lato (cosiddetto esposoma), che ha un effetto modulante sui geni (epigenetico) e concorre a definire quali di essi saranno trascritti (trascrittoma), quali proteine saranno codificate (proteoma) e quali vie metaboliche saranno attivate (metaboloma). Purtroppo di questo complesso processo possediamo al momento solo nozioni frammentarie [8]. In terzo luogo, perché, a partire dal concepimento, il nostro genoma viene modificato a livello somatico da milioni di mutazioni post-zigotiche, la maggior parte delle quali sono mediate dagli elementi trasponibili presenti nella porzione non codificante del genoma (cosiddetti trasposoni), che dan-

no origine a nuovi assetti nel genoma cellulare, con implicazioni funzionali al momento in larga misura non definite. Ad esempio, è stato calcolato che anche utilizzando la stima conservativa di una inserzione ogni 300 cellule, il cervello umano conterrebbe più di 100 milioni di inserzioni somatiche uniche [9]. Pertanto, considerato che non siamo ancora in grado di definire cosa sia “una persona” nè a livello biologico nè a livello genetico, la medicina personalizzata resta un'utopia.

Tuttavia, la genetica ha le potenzialità di identificare le cause e i meccanismi di molte malattie, che hanno agito da drivers della “medicina di precisione”. Infatti questi meccanismi rappresentano dei veri e propri bersagli molecolari, che possono essere bloccati con “farmaci”, intesi come molecole chimiche e terapie cellulari in grado di contrastare gli effetti delle mutazioni [10].

In questo senso è stata trainante l'oncologia, che ha messo a punto una serie di protocolli altamente efficaci diretti contro specifici riarrangiamenti cromosomici, mutazioni geniche e bersagli molecolari. Anche i programmi di immunoterapia che utilizzano le cellule CAR-T, ovvero i linfociti T caricati con recettori antigenici chimerici in grado di agire come vere e proprie armi dirette contro le cellule tumorali, fanno parte della medicina di precisione [11]. Tuttavia la ricerca e i progressi nella terapia genica hanno permesso, negli ultimi anni, di sviluppare protocolli diretti a contrastare anche gli effetti di svariate mutazioni costituzionali. È illustrativo l'esempio dei farmaci in grado di riattivare la funzione del canale ionico del cloro alterato da alcune mutazioni del gene CFTR correlato alla fibrosi cistica [12], così come i protocolli di terapia genica rivolti alla cura dei pazienti affetti da immunodeficienza da ADA-SCID [13]; la cura dei pazienti affetti da talassemia [14], o da atrofia muscolare spinale, una condizione letale la cui storia naturale viene totalmente sovvertita da una singola iniezione di terapia genica sostitutiva [15]; alcune malattie neurodegenerative, compresa una forma di leucodistrofia metacromatica [16] e l'adrenoleucodistrofia legata all'X [17], a condizione che il trattamento venga avviato in una fase precoce della malattia.

Molti protocolli di terapia genica sono rivolti alle malattie rare, con un significativo impatto economico che, si stima, nel 2024 supererà i 262 miliardi di dollari [18]. Queste proiezioni richiedono di affrontare concretamente la sostenibilità di queste nuove cure, in uno spirito di equità. Un gruppo di lavoro, coordinato da Lucio Luzzatto [19], ha affrontato questo tema e ha formulato alcune raccomandazioni generali:

1. la negoziazione sui prezzi di questi farmaci dovrebbe avvenire a livello europeo e non dei singoli Stati Membri;
2. il prezzo dovrebbe essere definito in base al costo sostenuto per la ricerca, lo sviluppo e la produzione e il valore del farmaco per il paziente e per la sua qualità di vita;
3. il prezzo dovrebbe tenere conto del profitto, che dipende dalle dimensioni della popolazione dei pazienti, e che pertanto dovrebbe aumentare quando i pazienti sono pochi.

In conclusione, la ricerca genomica finalizzata allo sviluppo della medicina di precisione dei malati rari risponde in primo luogo, ad un imperativo etico e di giustizia sociale, in quanto la vulnerabilità “straordinaria” richiede misure “straordinarie”; inoltre, è sostenuta da un argomento economico, supportato dall’evidenza dei costi della non-ricerca, e dalla necessità di onorare il diritto alla salute, un bene pubblico universalmente accettato; infine, ha i propri fondamenti nell’evidenza dello straordinario contributo che questo tipo di ricerca può portare al progresso della ricerca medica, con ricadute sulle malattie comuni. Pertanto, la genomica e la medicina di precisione rappresentano dei veri e propri laboratori per nuove politiche sulla salute.

Bibliografia

- Matthijs G, Souche E, Alders M et al; EuroGentest; European Society of Human Genetics (2016) Guidelines for diagnostic next generations sequencing. *Eur J Hum Genet* 24:2-5.
- Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G (2016) Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet* 135:359-356.
- Lu JT, Campeau PM, Lee BH (2014) Genotype-phenotype correlation--promiscuity in the era of next-generation sequencing. *N Engl J Med* 371:593-596.
- Radio C, Ruzzeddu M, Bartuli A et al (2019) Cost-effectiveness of exome sequencing: an Italian pilot study on undiagnosed patients. *New Genetics and Society* doi.org/10.1080/14636778.2019.1601008.
- OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. <https://www.omim.org>
- GWAS (Genome Wide Association Studies) Catalog- EM-BL-EBI. <https://www.ebi.ac.uk/gwas>.
- 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM et al (2015) A global reference for human genetic variation. *Nature* 526:68-74.
- Barouki R, Audouze K, Coumoul X et al (2018) Integration of the human exposome with the human genome to advance medicine. *Biochimie* 152:155-158.
- Erwin JA, Marchetto MC, Gage FH (2014) Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain. *Nat Rev Neurosci* 15:497-506.
- Lu YF, Goldstein DB, Angrist M, Cavalleri G (2014) Personalized medicine and human genetic diversity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4:a008581.
- Srivastava S, Riddell SR (2015) Engineering CAR-T cells: design concepts. *Trends in Immunol* 36:494-502.
- Davies JC, Moskowitz SM, Brown C et al; VX16-659-101 Study Group (2018) VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 379:1599-1611.
- Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L et al (2018) Gene therapy for adenosine deaminase deficiency: a comprehensive evaluation of short- and medium-term safety. *Mol Ther* 26:917-931.
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al (2018) Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 378:1479-1493.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al (2017) Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 377:1713-1722.
- Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F et al (2016) Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 388:476-487.
- Eichler F, Duncan C, Musolino PL et al (2017) Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 377:1630-1638.
- Orphan Drugs Sales 2019. <https://www.rdmag.com/article/2019/04/orphan-drug-sales-reach-262-billion-2024>.
- Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A et al; Second Workshop on Orphan Drugs participants. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet* 392:791-794.

Innovazione e problematiche regolatorie nel trasferimento dalla ricerca alla pratica

Innovation and regulatory issues in the transfer from research to practice

Luca Pani^{1,2}, Xhulia Paja³

Abstract

Currently, in Italy, investments in research and development are scarce, accounting for 1.3% of the gross domestic product; paradoxically, however, Italian researchers have increased the number of Internationally relevant scientific publications (i.e. the “Italian paradox”). Here, we provide an overview of the Italian situation and address issues such as the processes and investments that lead to the registration, reimbursement and patent protection of a new pharmaceutical product.

It emerges that Medicine is facing dramatic changes, requiring more and more personalized therapies that involve processes starting with clinical research and aiming to place new drugs on the market. Problems such as dilated realization times, high costs and an important risk of failure are highlighted: indeed, the estimated average success rate of the pharmaceutical industry is around 4%.

In case of diseases without valid treatment options, Advanced Therapy Medicinal Products are being developed, that rely on very advanced technologies. Among these, the Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapies represent a last-generation immune-therapeutic strategy in the fight against hematological tumors. AIFA has just approved the reimbursement, by the National Health System, of the first gene therapy based on CAR-T available in Italy through the payment-by-result reimbursement model.

Finally, we address regulatory science, pointing out that awareness on this issue is fundamental to transfer innovative therapies from research to practice.

1. Investimenti in Ricerca & Sviluppo

La sanità, importante settore del bilancio pubblico, oggetto di ripetuti interventi di contenimento, viene per solito percepita unicamente come una voce di spesa, con

costi elevati, bassi livelli di produttività e diffuse inefficienze.

Questa visione non considera la sua capacità di generare benessere per le persone e per l'economia. Eppure, l'organizzazione dell'assistenza sanitaria, ambito anche di ricerca scientifica e innovazione tecnologica, contribuisce alla crescita, data la sua importanza come fonte di occupazione e di reddito, e detiene un ruolo centrale nel mantenimento in buona salute delle future generazioni e quindi della forza lavoro [1].

Lo Stato spende l'1,3% del Pil in Ricerca & Sviluppo (R&S), un dato che ci pone al 12° posto tra i Paesi dell'Unione Europea. Ciò nonostante, i ricercatori italiani sono riusciti ad aumentare il numero delle pubblicazioni sulle riviste scientifiche e dei brevetti depositati. Lo rileva la Relazione sulla ricerca e l'innovazione in Italia, redatta dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) per Governo e Parlamento [2].

Le criticità presenti in merito al sistema R&S sembrano essere confermate anche dalle problematiche legate all'accesso delle risorse disponibili. Il Programma Quadro 7 (FP7) della Comunità Europea, ha distribuito complessivamente ai ricercatori circa 48 miliardi di Euro. L'Italia ha contribuito al fondo FP7 in misura del 13.9%, ma il finanziamento ricevuto da ricercatori che operano nel nostro Paese è stato in percentuale inferiore (9.4%), determinando un disavanzo di circa 2 miliardi di Euro.

Anche i dati raccolti in merito al Programma Horizon 2020 (budget complessivo di circa 80 miliardi di Euro) confermano tale andamento. A livello globale, l'Italia è fra i Paesi con una rilevante percentuale di partecipazioni (11.4%), ma la quota di beneficiari dei finanziamenti è sensibilmente più bassa (9.1%), come anche quella relativa al contributo percepito sul totale distribuito (7.9%). Nel settore “Health” di Horizon 2020 le percentuali di cui sopra risultano ancor meno incoraggianti (10.7% - 8.2% - 6.8%, rispettivamente).

Effettivamente, la ricerca scientifica non sembra suscitare interesse nell'agenda politica del Paese, come evidenziato da *Nature* a marzo dello scorso anno. L'articolo riportava, contestualmente, anche il “paradosso italiano” per cui, a fronte di una riduzione dei finanziamenti pubblici in Ricerca & Sviluppo, emerge un incremento di articoli prodotti da Autori italiani fra quelli più rilevanti a livello internazionale.

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia;

² Dipartimento di Psichiatria e Scienze Comportamentali, Università di Miami, Miami, USA;

³ Edra S.p.A., Milano, Italia

Indirizzo per la corrispondenza:

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
Università di Modena e Reggio Emilia,
via Giuseppe Campi, 287
41125 - Modena
Luca.pani@unimore.it

Anche la prima terapia genica e la prima terapia a base di cellule staminali, registrate a livello europeo, sono state frutto della ricerca del nostro paese. Una buona ricerca pre-clinica e clinica possono contribuire a generare degli effetti benefici per il Sistema Sanitario Nazionale tra cui:

- Produrre evidenze scientifiche utili;
- Incrementare il *know-how* dei professionisti sanitari, migliorando l'appropriatezza delle cure, con conseguente ottimizzazione dell'uso delle risorse;
- Generare riferimenti positivi in grado di attrarre pazienti e ulteriori investimenti in ricerca (*reputation*).

Le Aziende private, per migliorare la propria efficienza e affrontare un contesto caratterizzato da continui cambiamenti, investono in ricerca utilizzando una percentuale significativa dei propri fondi e ciò dovrebbe avvenire anche per il nostro SSN.

L'AIFA redige annualmente il Rapporto sulle sperimentazioni cliniche sui farmaci, dal Rapporto emerge che nel 2017 il numero totale delle sperimentazioni condotte in Italia è diminuito; nonostante ciò, la percentuale delle sperimentazioni condotte in Italia rispetto al resto d'Europa è rimasta sui livelli storici (18%). Questo potrebbe essere dovuto in parte a una contrazione delle sperimentazioni globali e in particolare europee; il dato potrebbe riflettere, inoltre, alcuni nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci, con l'uso sempre più diffuso di trial "complessi", che racchiudono in una singola *application* due o anche più trial, che in passato sarebbero stati presentati come *trial* individuali, anche di fasi differenti.

Quest'ultima ipotesi è supportata dal fatto che l'unica fase di trial in aumento è quella tradizionalmente ricondotta sotto la definizione di fase 1, che però è rappresentata prevalentemente da trial complessi di fase 1-2 o 1-3 piuttosto che da trial tradizionali di fase 1.

Circa la metà delle sperimentazioni cliniche condotte in Italia è nelle aree terapeutiche oncologiche ed emato-oncologiche, confermando il dato degli anni precedenti e il riconoscimento delle competenze dei clinici italiani che si occupano di queste patologie; la diminuzione del numero totale di sperimentazioni osservata nel 2017 è distribuita in maniera abbastanza omogenea su tutte le altre aree terapeutiche. Continua, invece, il trend in rialzo per i trial sulle malattie rare, che rappresentano il 25.5% del totale (24.8% nel 2016), di cui l'80% sperimentazioni for-profit, con una distribuzione equilibrata fra le varie fasi di sperimentazione; occorre sottolineare che oltre il 31% delle sperimentazioni di fase 1 è su malattie rare [3].

Diversi indicatori confermano come la Medicina stia attraversando un periodo di profondi cambiamenti, un periodo in cui emerge la necessità di sviluppare terapie sempre più personalizzate. Scenari fortemente caratterizzati dall'innovazione, e in continuo mutamento, evidenziano la necessità produrre altrettanti e adeguati cambiamenti culturali. Bisogna superare la visione per cui la ricerca viene

associata solo ai costi da affrontare, ponendo invece l'attenzione sul valore in termini di salute e in termini economici che una buona ricerca clinica e di base possono generare. Non va dubbio che l'innovazione, nel campo delle scienze della vita e delle biotecnologie come in altri campi, risulta essere la risposta alle mutate esigenze di salute della popolazione [4].

1.2 L'introduzione di nuove molecole

La Food and Drug Administration (FDA), l'agenzia regolatoria statunitense, nel 2018 ha approvato 59 nuovi farmaci, un record mai registrato, e alcuni di essi con un potenziale terapeutico importante [5].

A livello europeo, nel periodo ottobre 2018-marzo 2019 sono stati autorizzati 27 medicinali: 18 medicinali contenenti nuove sostanze attive (di cui 4 medicinali orfani per il trattamento di patologie rare e 14 medicinali non orfani), 4 medicinali biosimilari e 5 medicinali equivalenti. Tra i medicinali autorizzati, 6 su 27 sono oncologici mirati per lo più al trattamento di alcuni tumori del polmone, della mammella e della prostata. Una percentuale rilevante riguarda inoltre i medicinali per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, antifettivi ad uso sistemico e medicinali per patologie del sangue. In particolare, tra questi ultimi, ha ricevuto parere positivo dal CHMP una nuova terapia genica indicata per il trattamento di pazienti di età pari o superiore ai 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente.

In futuro si prevedono ulteriori molecole e, in riferimento al periodo aprile 2019-marzo 2020, è previsto un parere da parte dell'EMA per 73 medicinali: 47 medicinali contenenti nuove sostanze attive (di cui 18 medicinali orfani per il trattamento di patologie rare e 29 medicinali non orfani), 7 medicinali biosimilari e 19 medicinali equivalenti [6].

Le nuove scoperte farmaceutiche producono scenari impensabili sino a solo cinque anni fa, in termini di avanzamento tecnologico, personalizzazione della cura per i pazienti, competenze necessarie e sostenibilità economica [7,8].

1.3 Dal processo di ricerca e sviluppo alla diffusione sul mercato di nuovi farmaci

Viste le affermazioni che si sono registrate di recente sul valore della ricerca e sulla trasparenza non solo dei prezzi (concetto su cui si potrebbe discutere in modo interessante) ma anche sui processi e gli investimenti che portano alla registrazione, rimborsabilità e protezione brevettuale di un nuovo prodotto farmaceutico (concetti su cui, invece, si è pericolosamente rivelato un alto livello di ignoranza della materia) nei prossimi paragrafi intendiamo ribadire l'ovvio.

Come quasi tutti sanno, gli studi clinici vengono realizzati per stabilire l'efficacia e l'eventuale rischio che una specifica terapia può avere sul paziente. Gli studi che prevedono un intervento terapeutico o medico, ai fini dell'autorizzazione a procedere, vengono valutati da un comitato etico, organismo indipendente, locale o nazionale, costituito da personale sani-

tario e non, che deve garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione.

Il comitato espone la propria opinione su:

- idoneità dei ricercatori;
- protocollo di sperimentazione;
- strutture e metodi da utilizzare per informare i soggetti prima di richiedere loro il consenso informato.

Le fasi successive di una sperimentazione clinica sono volte a:

- 1) testare la tollerabilità del farmaco solitamente su volontari sani (fase 1);
- 2) individuare la dose in grado di generare l'effetto terapeutico nei pazienti affetti dalla patologia da trattare (fase 2);
- 3) perfezionare i dosaggi e la formulazione scelta oltre che a stabilire su larga scala se l'efficacia del farmaco risulta essere superiore ai rischi associati (fase 3).

Risulta utile riflettere su ulteriori complessità e ingenti rischi per gli investimenti correlati, proprie del settore in questione, quando – per esempio – si tratta di terapie geniche o cellulari avanzate (vedi oltre). Il processo di R&S che prevede studi in vitro, in vivo e test clinici sull'uomo, comporta la realizzazione di un dossier registrativo dei dati scientifici raccolti. Il dossier, per poter ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del nuovo prodotto, deve essere presentato alle Autorità regolatorie del farmaco, tra le quali FDA negli Stati Uniti, la European Medicines Agency (EMA) in Europa e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in Italia [9].

Ai fini dell'approvazione, il procedimento posto in atto per la realizzazione del farmaco in questione dovrà essere adattato il prima possibile in modo da permettere una produzione di tipo industriale. Una volta ottenuta l'autorizzazione, il metodo di produzione viene avviato e deve assicurare il rispetto delle norme di buona fabbricazione (Good Manufacturing Practices, GMP), mentre il personale preposto alla gestione delle apparecchiature e degli impianti deve certificare che la produzione sia conforme alle diverse normative comprese quelle ambientali per le emissioni e lo smaltimento delle acque.

L'intero processo, precedentemente descritto, presenta tempi di realizzazione dilatati, costi elevati e una percentuale di rischio importante: la percentuale media di successo dell'industria farmaceutica è stata stimata a circa il 4%. Ciò significa che nel 96% dei casi, le pipeline industriali non raggiungono il mercato e non producono utili. Per far fronte al rischio sopra citato, alcune aziende farmaceutiche realizzano solo alcune fasi del processo di ricerca e sviluppo, avvalendosi di collaborazioni con università, enti e laboratori di ricerca. Nelle proposte che sono state avanzate non vi è traccia della valutazione di questi fallimenti di cui tutti coloro che sanno quanto sia lungo e costoso lo sviluppo di un farmaco è perfettamente a conoscenza.

1.4 La tutela brevettuale

Altro argomento che le risoluzioni proposte sembrano totalmente ignorare è quello della tutela brevettuale. Si trat-

ta di uno strumento ultracentenario che permette alle aziende non solo farmaceutiche di affrontare in modo calcolabile i margini di rischio che abbiamo descritto.

Il brevetto offre la possibilità di commercializzare “in esclusiva” il nuovo prodotto per un periodo di circa vent'anni a partire dal deposito dello stesso.

La tutela vieta a qualsiasi altra azienda di produrre o vendere lo stesso prodotto, in questo modo consente a chi ha investito nella realizzazione del farmaco di recuperare in tutto, in parte o in eccesso (la differenza tra questi tre scenari dipende – teoricamente - dalla penetrazione e dal profilo in termini di beneficio rischio del medicinale) dei costi sostenuti che, fino all'immissione in commercio del medicinale, non generano alcun ritorno economico.

Lo strumento giuridico in questione incentiva le aziende a investire in ricerca innovativa sia in termini di tempo che di denaro. La ricerca non andrebbe avanti se le aziende potessero appropriarsi di prodotti altrui senza dover sostenere i costi di investimento in R&S.

Consapevoli dell'elevato grado di concorrenza che sussiste tra le aziende e dato il rischio di divulgazione dovuto alla collaborazione con terze parti, tra cui il mondo accademico, le aziende farmaceutiche richiedono il certificato di protezione brevettuale già nelle fasi iniziali di sviluppo del prodotto, per poter proteggere le nuove idee.

In alcuni casi particolari, il monopolio brevettuale può prolungarsi per un ulteriore periodo massimo di 5 anni, richiedendo il Supplementary Protection Certificate (SPC), corrispondente ai Certificati Complementari di Protezione italiani (CCP), (regolamento UE 1768/92 in vigore dal 1/1/93).

Nel momento in cui la tutela brevettuale giunge al termine, qualunque azienda farmaceutica interessata può riprodurre il farmaco originatore, fino a quel momento protetto dal brevetto, a un prezzo ridotto. Possono essere prodotte copie di farmaci di sintesi chimica e biotecnologici generando, rispettivamente, prodotti “equivalenti” o “biosimilari”. Parliamo di quelli che vengono generalmente chiamati prodotti generici, meno costosi e di conseguenza più competitivi sul mercato [8].

1.5 Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP): terapia genica e rimborsabilità

L'innovazione contribuisce alla realizzazione di farmaci che rappresentano un avanzamento rilevante nel trattamento di specifiche patologie. Interessanti sono le *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP): terapie tecnologicamente molto avanzate e solitamente rivolte alla cura di malattie che non presentano valide opzioni di trattamento. Un simile potenziale clinico atteso crea l'esigenza di assicurare l'accesso omogeneo delle terapie ai pazienti mantenendo una sostenibilità economica [7].

Un medicinale, per essere considerato innovativo, deve dimostrare attraverso evidenze solide, ulteriori benefici terapeutici rispetto alle opzioni già disponibili. A livello nazionale, l'AIFA valuta il grado di innovazione terapeutica dei farmaci, in fase di richiesta di rimborsabilità, in base ai seguenti parametri:

- disponibilità di trattamenti preesistenti;
- entità dell'effetto terapeutico.

Un ulteriore fattore rilevante è la gravità della malattia bersaglio che viene classificata per dare risalto ai farmaci rivolti a patologie di grande impatto clinico e sociale, senza trascurare i farmaci che, pur destinati a patologie minori, costituiscono una reale novità terapeutica. Questi aspetti, tuttavia, non sono sufficienti per definire il grado di innovazione: è assolutamente imprescindibile che il nuovo farmaco produca su tale patologia un beneficio clinico sostanziale [10].

Uno specifico farmaco può ottenere il riconoscimento pieno o potenziale di innovatività.

In caso di innovatività piena, sono previsti i seguenti vantaggi per il farmaco in questione:

- fondo dei farmaci innovativi o per i farmaci innovativi oncologici, avente ciascuno un valore di 500 milioni di euro;
- sospensione delle riduzioni temporanee di legge;
- inserimento automatico nei PTOR ed esclusione dal ripiano in caso di sfioramento del tetto della spesa farmaceutica.

In caso di innovatività potenziale, il farmaco beneficia esclusivamente dell'inserimento nel PTOR e dell'esclusione dal *company budget*.

Le *Advanced Therapy Medicinal Products* detengono lo status di farmaci innovativi se realizzate per far fronte a patologie prive di alternative terapeutiche efficaci.

Tra le ATMP ricordiamo le terapie CAR-T che rappresentando una strategia immuno-terapica di ultima generazione nella lotta ai tumori ematologici hanno ricevuto grande attenzione, di recente, molto più per il loro costo e quindi per la conseguente sostenibilità che non piuttosto per il loro straordinario valore scientifico e tecnologico.

L'AIFA ha appena approvato la rimborsabilità, da parte del Sistema Sanitario Nazionale, della prima terapia genica a base di cellule CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) disponibile in Italia affermando: "L'approvazione, attraverso un nuovo modello di rimborso, (*payment by results*), utilizzato da AIFA per la prima volta, conclude il percorso procedurale seguito al fine di garantire, a chi ne avesse bisogno, l'accesso alle nuove terapie" [11].

Ebbene, a ulteriore dimostrazione, non solo della scarsa consapevolezza della scienza regolatoria che, almeno in Italia e per stare al tema di questo intervento, rappresenta e rappresenterà uno dei principali ostacoli per il trasferimento dalla ricerca ai pazienti delle terapie innovative, va ricordato che AIFA utilizza da almeno dieci anni, specifiche tecniche di valutazione economica delle terapie farmacologiche (HTA), quali le Analisi di Costo/Efficacia (CEA) oppure le Analisi di Costo/Utilità (CUA), nell'ambito del processo decisionale viene definita la *cost-effectiveness* del farmaco, ovvero il valore della terapia non solo da un punto di vista clinico ma anche economico, il cosiddetto *value for money*, che consiste più in generale in un processo di valutazione dei risultati, espressi in termini di salute aggiuntiva prodotta, valutando anche la potenziale riduzione di altre voci di costo sanitario, nella prospettiva di una allocazione ottimale delle risorse disponibili.

In questo processo, da numerosi anni in AIFA, vengono intercettate e valutate, se presenti, anche le caratteristiche di innovatività del prodotto rispetto a terapie già disponibili. Gli elementi descritti, oggetto di valutazione in sede di negoziazione sono necessariamente accompagnati da ulteriori elementi desumibili da analisi di impatto economico (*Budget Impact Analysis*) e da considerazioni di natura non clinica o economica, quali quelle di tipo etico e di equità.

La valutazione fin qui descritta si applica alle valutazioni ex-ante, ovvero alle decisioni prese al momento dell'immissione in commercio di nuovi farmaci. Dopo alcuni anni di utilizzo nella pratica clinica, la valutazione clinico-economica del prodotto può essere rivalutata ex-post, sulla base dei dati di utilizzo e di *effectiveness*, eventualmente raccolti mediante i Registri di Monitoraggio AIFA o gli studi post-marketing, e comportare la rinegoziazione del prezzo sulla base delle effettive condizioni di impiego del farmaco e dei risultati prodotti.

Si aggiunga infine, non per minor rilevanza, che in fase di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo, a seguito di specifica valutazione dell'incertezza definita in termini di sicurezza, efficacia e impatto economico, eventualmente ascrivibile al farmaco oggetto di valutazione, sono stati utilizzati dall'AIFA strumenti specifici di condivisione del rischio economico (*Conditional Reimbursement Schemes* o *Managed Entry Agreements*) che consentono al SSN di mitigare l'effetto di tale incertezza, tramite meccanismi di *pay per performance*, fino ad annullarla completamente nel caso del *payment by results* ovvero del *pay only for responders* per centinaia di contratti ben prima di quelli delle CAR-T attuali.

Bibliografia

1. D'Ambrosio Lettieri L, Dirindin N (2015) Relazione della 12^a Commissione Permanente - Igiene e Sanità - sullo Stato e sulle Prospettive del Servizio Sanitario Nazionale, nell'ottica della Sostenibilità del Sistema e della Garanzia dei Principi di Universalità, Solidarietà, ed equità.
2. Ricerca, l'Italia dodicesima in Europa. Calano i fondi ma aumentano pubblicazioni e brevetti. www.repubblica.it
3. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia, 17° Rapporto Nazionale. AIFA 2018.
4. 5° Convegno Nazionale sulla Ricerca Indipendente in Italia, ottobre 2018.
5. 2018 FDA drug approvals. The FDA approved a record 59 drugs last year, but the commercial potential of these drugs is lacklustre. www.nature.com
6. Orizzonte Farmaci, scenario dei medicinali in arrivo 01/2019. AIFA 2019.
7. Pani L (2015) L'innovazione sostenibile. Il farmaco e le sfide per il futuro del nostro Servizio Sanitario Nazionale. EDRA, Milano.
8. Mantua V (2017) La salute del futuro. Come ci cureremo tra vent'anni, EDRA, Milano.
9. Canonico PL, Jommi C, Lanati E (2018) Primo Report Italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Product, Come rendere l'Italia un Paese leader nel settore, Milano.
10. Medicinali innovativi, le risorse e il rimborso riconosciuto. www.temasis.it
11. AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T. www.aifa.gov.it

Assessment of the innovation: a challenge for HTA

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea

Abstract

Innovation is a must in health care systems in order to ensure their continuous improvement to offer enhanced solutions at each level of care. However, there are many factors that are related to innovation, first of all its definition and the evidence that support innovative solutions by themselves. Health Technology Assessment (HTA) considered as a policy analysis that provides information for decision makers is in the “pole position” to aid health systems to: on the one hand, discerning what can be considered innovative and on the other hand, characterizing the degree of maturity and the evidence that support that innovation. HTA should be constructive, supportive and proactive with innovation and innovators and provide creative solutions that while allowing innovation progression, conversely frame the required guarantees to ensure that evidence based safe, effective and efficient solutions and tailored to the context are implemented. Progresses have been made in order to structure the whole process especially on the side of methodologies and frameworks that support evidence generation and risk sharing among innovators and systems. HTA, being a key actor in the whole process of evidence and context analysis and offering recommendations to decision makers, should not be oblivious to these practices and should contribute to their refinement and implementation.

Health care systems are struggling with offers and demands from many sides, among others: professionals, policy makers, pressure groups, patients and their associations, citizens and consumers, industry, capital investors and other non-health related sectors. Thus, the need to do things with quality, efficacy, efficiency, equity, accountability and according to the context in which solutions (health technologies) will be implemented is not under discussion. In this sense, Health Technology Assessment

(HTA), whichever definition we use, is in the best place to provide information to decision makers at any level (micro, meso or macro), in order to take informed decisions that enable the best use of resources. This is a consideration that having HTA the role of being a policy exercise [1], other disciplines or methods of analysis are lacking and makes HTA more attractive, if possible. Nevertheless, HTA has been accused of not being able to address in a timely manner the needs of information of innovative or breakthrough health technologies and hindering or obstructing the processes of technological innovation, being ultimately called the 4th hurdle [2].

Having all this in mind, it is arguable that there is a need for a thoughtful analysis of which the factors influencing the introduction of “so called” innovation and its final impact in the health care systems are.

Factors around innovation not related to HTA

First of all, the obvious discussion about what innovation is and what is not and how that applies to health care should be brought to the audience. In this regard, several definitions are available in the literature and some of them differ from each other, it is worth referring to a couple of them. The first one from the Iberoamerican Development Bank states that innovation is: “*the development of new services, technologies, but above all, a change of direction in the management of systems towards the promotion of health and disease prevention*” [3]; the second promoted by the World Health Organization Innovation Group (WHIG) defines innovation as the process: “*to develop and deliver new or improved health policies, systems, products and technologies, and services and delivery methods that improve people’s health*” [4]. It can be said that these two definitions are in many senses aligned, however, from the HTA point of view, they are redundant as they include technologies, services, products and systems and all of them are included under health technology definition [5]: “*the application of organized knowledge and skills in the form of devices, medicines, vaccines, procedures and systems developed to solve a health problem and improve quality of lives*”. If we assume the definition of innovation as such, HTA practices have analysed innovations and anticipated their impact since its inception, and at the early stages of development, through the so-called horizon scanning or early awareness and alert systems and methods have been developed to address those practices [6].

Second, a change in paradigm in technological innovation from blockbuster models in which technological solutions could cover a range of pathologies and patients to a

Director of Managerial and Organisational Innovation
President HTAi
Basque Foundation for Health Innovation and Research
Basque Country – Spain

Corresponding author:

Dr. Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea
Basque Foundation for Health Innovation and Research
Torre Bec, Azkue Kalea, 1, 48902 Barakaldo (Bizkaia)
Basque Country – Spain
igutierrezibarluzea@euskadi.eus

more focused personalised or customized model also named niche-busters [7]. That applied to HTA multiplies the number of pathologies and the group of patients to be addressed and makes the analysis more complex. Personalised or customized solutions require also tailored assessments, including patients' characteristics, the epidemiological paradigm in each region or country and its related health care system's features and nuances.

Third, a different regulatory framework that is applicable to the diverse health technologies that can be implemented in systems, this creates a sort of miscellaneous scenarios around evidence generation. In fact, the regulatory rules for drugs are well established in most countries, while those related to medical devices and diagnostics are not sufficiently defined and in most cases are inconsistent [8]. Finally, there is no regulatory framework for services or public health interventions, apart from those applicable to science and research. Obviously, these circumstances did not favour the work of those that need to provide information to decision makers and probably did favour the unequal analysis of technologies by HTA units and agencies, in which drugs are analysed more frequently than medical devices, services and interventions.

Fourth, the non-systematic analysis of the innovation's demand from health care systems and the lack of knowledge of the offer arising from innovators and Small and Medium Enterprises (SMEs) by systems themselves. Meanwhile, the offer from Large companies and the mechanisms to reach to the health systems are better-established. This creates an imbalance between offer and demand and among offer by itself. This affects also the portfolio of activities of HTA units and agencies that are mostly focused on solutions (technologies) and not on questions (health care problems) that require innovation.

Factors related to HTA and its frameworks

Although there has been a huge effort to harmonise HTA practices, they are diverse around the world and that affects the final results of the assessments and what is more, their credibility. In this respect, the methodological frameworks that have been developed such as the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) core model [9] and the networks at the global (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA or EuroScan, the International Information Network on new or emerging, appropriate use and re-assessment needed Health Technologies) or at the regional basis: REDE TSA in the Americas; EUnetHTA in Europe or HTAsialink in Asia-Pacific, have helped a lot in the mentioned harmonisation. Nevertheless, there are still practices derived from Evidence Based Medicine that did not consider the specific factors related to context or the inclusion of domains such as the social, cultural, ethical, legal or environmental that could be crucial in understanding final decisions and the local level [10].

Furthermore, HTA has made a huge effort to address complexity through methods development in European

Union funded projects such as INTEGRATE-HTA [11] and give an answer to decision makers around those named breakthrough technologies such as genomic [12] or mhealth [13]. Accordingly, it can not be said that HTA has been oblivious to technological innovations, their implications for evidence needs and their impact in terms of final outcomes in health systems.

What next

In accordance to what has been mentioned before, HTA continues playing a key role in the information around innovative solutions (new and emerging technologies). The first thing that HTA should do is continue informing about which of those innovations fulfil the criteria to be considered as such. It seems to be that when we called a technology to be innovative no further analysis is required and so, decision makers could be confused by that fact and make decisions that contravene the required need of evidence. HTA should help defining: a) which is innovative and improves health, b) which hasn't proved to change results on health but is promising and thus requires further follow-ups, (e.g. promote monitoring systems to extent the use of innovative solutions) and c) which should be considered as research because the level of maturity of the innovative solution does not meet the criteria and disregards the principle of caution and non-maleficence that any health system should follow. Keeping all this in mind, HTA current role is not to stop possible innovative solutions by stating that no or weak evidence has been found and recommending their rejection. HTA should provide mechanisms that help systems negotiating with innovators around the continuous generation of innovation and risk sharing and thus, make room for improvement that sustains new ways of innovative public procurement (e.g. manage entry agreements or coverage with evidence agreements) [14] (Table 1). At the same time, health systems should implement initiatives that systematically identify innovation demand and defines the questions that should be covered by innovative solutions. Finally, there is a need to bridge the gap between innovators, SMEs and health care systems and continue the dialogue with

Table 1. Type of technology and action to be implemented

Technology	Action
Innovative*	Procurement of innovation including value based health care mechanisms
Innovative but lack or weak evidence	Innovative procurement <ul style="list-style-type: none"> Coverage with evidence development (monitoring systems) Risk sharing agreements
Innovative but not matured and lack of evidence	Promote research
Not innovative	Recommendation on rejection

* In accordance to innovation definition, it should convincingly improve results on health (evidence).

large companies by establishing early advice and early assessment processes in all cases and aligning demand and offer according to each health systems' needs.

References

1. Banta HD, Luce BR (1993) Health Care Technology and Its Assessment: An International Perspective. Oxford University Press, New York, NY.
2. Paul JE, Trueman P (2001) 'Fourth hurdle reviews', NICE, and database applications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10:429-438.
3. Regalia F. La verdadera innovación en salud. 2015. Available from: <https://blogs.iadb.org/salud/es/innovacion-en-salud/> [accessed on August 23, 2019].
4. WHIG. WHO Health Innovation Group, 2019. Available from: <https://www.who.int/life-course/about/who-health-innovation-group/en/> [accessed on August 23, 2019].
5. WHO. What is a health technology?. 2019. Available from: <https://www.who.int/health-technology-assessment/about/healthtechnology/en/> [accessed on August 23, 2019].
6. EuroScan International Network, A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies, 2014, EuroScan International Network: Birmingham A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies 2014. Available from: https://www.researchgate.net/publication/280877524_A_toolkit_for_the_identification_and_assessment_of_new_and_emerging_health_technologies_2014 [accessed Sep 01 2019].
7. Dolgin E (2010) Big pharma moves from 'blockbusters' to 'niche busters'. *Nat Med* 16:837.
8. Eikermann M, Glud C, Perleth M et al; Signatories of Our Open Letter to the European Union (2013) Commentary: Europe needs a central, transparent, and evidence based regulation process for devices. *Br Med J* 346:f2771.
9. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model @ version 3.0 (Pdf); 2016. Available from <http://www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx> [accessed on August 23, 2019].
10. Polisenia J, De Angelis G, Kaunelis D, Gutierrez-Ibarluzea I (2018) Environmental impact assessment of a health technology: a scoping review. *Int J Technol Assess Health Care* 34:317-326.
11. Wahlster P, Brereton L, Burns J, et al (2016) Guidance on the integrated assessment of complex health technologies - The INTEGRATE-HTA Model [Online]. Available from: <http://www.integrate-hta.eu/downloads/> [accessed Sep 01 2019].
12. Barna A, Cruz-Sanchez TM, Brigham KB et al (2018) Evidence required by Health Technology Assessment and reimbursement bodies evaluating diagnostic or prognostic algorithms that include omics data. *Int J Technol Assess Health Care* 34:368-377.
13. National Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. University of Birmingham. New and emerging mobile health interventions that promote behavioural change. 2015. Available from: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/NIHR-HSRIC-mHealth-Review-FINAL-October-2015.pdf> [accessed Sep 01 2019].
14. Klemp M, Frønsdal KB, Facey K; HTAi Policy Forum (2011) What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care* 27:77-83.