

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Definire e misurare l'accessibilità ai farmaci

DEFINING AND MEASURING THE AFFORDABILITY OF NEW MEDICINES: A SYSTEMATIC REVIEW

Antoñanzas F, Terkola R, Overton PM, et al.

Pharmacoeconomics, pubblicato on line il 5 maggio 2017

RIASSUNTO

Introduzione

Negli ultimi anni, lo sviluppo di nuovi farmaci ha modificato la gestione di molte patologie. Tuttavia, i miglioramenti sostanziali degli esiti clinici generati dall'uso di nuovi agenti (ad esempio, nei settori dell'oncologia e delle malattie infettive) sono spesso associati a costi molto elevati. Di conseguenza, esistono preoccupazioni per la sostenibilità dei prezzi dei farmaci e per molti sistemi sanitari l'accessibilità è una barriera all'accesso a terapie farmaceutiche innovative, in particolare in mancanza di una chiara definizione del valore dei prodotti sanitari.

Nella maggior parte dei Paesi europei, i principali fattori nelle decisioni di rimborso da parte degli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) sono il miglioramento terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti e la costo-efficacia, tipicamente espressi come ICER (rapporto incrementale di costo-efficacia), cioè costo per il guadagno di un anno di vita aggiustato per la qualità (QALY). Tipicamente, insieme all'analisi di costo-efficacia, viene condotta l'analisi di impatto sul budget, spesso utilizzata nei processi decisionali regionali e ospedalieri, ma non sempre presa in considerazione a livello nazionale. È quindi possibile che terapie altamente efficaci siano costo-efficaci in base alle soglie prestabilite ma, se la popolazione ammissibile è grande, non siano sostenibili nel bilancio del sistema sanitario.

Nel complesso, da un punto di vista accademico, si percepisce una variazione sostanziale degli approcci adottati in diversi Paesi per gestire l'accessibilità. Pertanto, l'obiettivo di questa revisione sistematica è stato quello di indagare definizioni e misure dell'accessibilità sanitaria.

Metodi

È stata condotta una ricerca nei database MEDLINE, EMBASE e EconLit (2005-luglio 2016) utilizzando termini riguardanti l'accessibilità e l'impatto sul bilancio, per identificare articoli che fornissero una definizione di accessibilità rispetto ai nuovi farmaci. Ulteriori definizioni sono state identificate attraverso la ricerca di citazioni

bibliografiche e attraverso le ricerche manuali dei siti europei delle agenzie di HTA.

Risultati

In totale, nella revisione sono state inserite 27 definizioni. Di queste, 5 definizioni erano basate sul valore di un prodotto; 7 consideravano la sostenibilità nell'ambito dei bilanci del sistema sanitario; 15 hanno valutato se alcuni prodotti potessero essere resi disponibili in un dato Paese in base a fattori economici.

Tra gli studi che hanno basato la valutazione di nuovi farmaci su soglie di costo-efficacia, 2 si riferivano al criterio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che indica come soglia un ICER per QALY pari a tre volte il prodotto interno lordo (PIL). In una valutazione dell'efficacia dei costi di oseltamivir per il trattamento dell'influenza in Giappone, è stata descritta come conveniente una soglia di disponibilità a pagare di 6.000.000 ¥ per QALY. Similmente, uno studio australiano che ha valutato la costo-efficacia della terapia cognitivo-comportamentale e dei farmaci antidepressivi per la depressione maggiore ha utilizzato 50.000 \$ australiani per QALY come soglia accessibile per il sistema sanitario. Nessuno di questi studi ha affrontato l'impatto potenziale di tali soglie nel caso di prodotti con una grande popolazione di pazienti ammissibili. Oltre al costo per QALY, in Gran Bretagna, il NICE considera anche altri aspetti relativi al valore dei nuovi prodotti e suggerisce che l'ICER massimo adeguato appropriato sia quello del costo-opportunità (in economia, ciò a cui si deve rinunciare per effettuare una scelta economica, pari al valore della migliore alternativa) di programmi abbandonati per finanziare nuove e più costose tecnologie, nel contesto di un budget limitato.

Tra gli studi che hanno integrato il budget del sistema sanitario nella valutazione dell'accessibilità, 2 studi hanno comparato l'accessibilità dei farmaci in diversi Paesi; entrambi utilizzando il costo di acquisizione del farmaco suddiviso per spesa sanitaria pro capite. Una valutazione dei trattamenti biologici per l'artrite reumatoide nell'Europa centrale e orientale ha scoperto che i Paesi con minori livelli di spesa sanitaria non hanno necessariamente prezzi più bassi per i biologici; di conseguenza, la variazione di accessibilità tra Paesi era superiore alla variazione dei prezzi. Anche il secondo studio ha valutato l'accessibilità dei farmaci in funzione del PIL pro capite e ha scoperto che utilizzando questo approccio i trattamenti oncologici consumano da 2 a 20 volte i finanziamenti disponibili in Brasile, rispetto agli Stati Uniti e ad altri Paesi OCSE.

Un concetto simile, cioè soglie di budget impact per i nuovi prodotti, è stato descritto in tre fonti. Una revisio-

ne dei processi di rimborso europeo ha rilevato che in Francia i prodotti giudicati meritevoli di rimborso (Service Médical Rendu da I a III) devono essere sottoposti a un'analisi di costo-efficacia solo se si prevede abbiano un volume d'affari annuale di oltre 20 milioni di euro; questo approccio è coerente con la definizione di accessibilità individuata dall'Haute Autorité de Santé. Analogamente, in Germania, i prodotti con un volume di affari annuale inferiore al milione di euro (50 milioni di euro per prodotti con indicazioni orfane) sono esenti da una valutazione preliminare dei benefici.

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco utilizza un approccio basato sui budget del sistema sanitario e descrive l'accessibilità utilizzando una definizione adattata dall'OMS: la misura in cui i medicinali e altri prodotti sanitari sono a disposizione delle persone che ne hanno bisogno a un prezzo che o loro o il sistema sanitario può pagare.

L'approccio proposto dall'Institute for Clinical and Economic Review americano prevede una soglia di budget impact per un nuovo medicinale calcolata come l'importo confrontando l'incremento netto dei costi per ogni nuovo intervento che contribuirebbe alla crescita della spesa sanitaria complessiva rispetto alla crescita prevista del PIL nazionale addizionato dell'1%. Di conseguenza, prodotti associati ad un impatto sul budget pari al doppio della crescita media dei costi per un nuovo prodotto richiederebbero un maggiore livello di controllo rispetto a quelli con un impatto inferiore sul budget. Ad esempio, la spesa sanitaria statunitense per i farmaci è stata calcolata in 410 miliardi di dollari nel 2015-2016. Con una crescita stimata del PIL del 2,75% (più l'1%), il sistema sanitario può in linea di principio coprire in totale 15,4 miliardi di dollari ulteriori di spese per i farmaci. Questa spesa aggiuntiva deve coprire una media di 34 nuove approvazioni, pari a 452 milioni di dollari per nuovo farmaco, generando un "campanello d'allarme" per i farmaci che prevedono un impatto sul budget di 904 milioni di dollari USA o più.

Un approccio analogo è stato adottato in uno studio tedesco in cui la soglia è stata definita come il punto in cui gli incrementi della spesa sanitaria richiederebbero una riduzione della spesa in aree non sanitarie. In questo quadro teorico, il limite superiore per gli aumenti annui della spesa sanitaria sarebbe pari alla crescita del PIL. In queste ultime definizioni, l'accessibilità dipende dunque dalla crescita economica.

Discussione

Come atteso, data la natura poliedrica della accessibilità nel settore sanitario, molti degli studi identificati riguardavano più di uno dei possibili aspetti. Tra gli studi che hanno utilizzato un punto di vista economico, vi era un significativo divario tra quelli che hanno assunto la prospettiva del sistema sanitario (o dell'economia nel suo insieme) e quelli che hanno misurato la sostenibilità del trattamento sulla base dei redditi dei singoli pazienti. In generale, questo divario sembra riflettere i Paesi stu-

diati: Paesi a basso e medio reddito, in cui è comune il pagamento out-of-pocket per l'assistenza sanitaria, più frequentemente utilizzano l'approccio sul reddito individuale. Sono stati individuati solo pochi studi che hanno combinato aspetti del reddito individuale con la prospettiva del sistema sanitario, valutando l'accessibilità delle nuove terapie in termini di costi in percentuale del PIL, o di costo per QALY utilizzando il PIL pro capite per impostare soglie della disponibilità a pagare. Come è stato dimostrato, l'accessibilità dei prodotti sanitari non dipende esclusivamente dal PIL disponibile ma è influenzata dall'efficienza (ad esempio alcuni Paesi possono dover spendere più degli altri per raggiungere gli stessi risultati sanitari) e dal prezzo (sia i prezzi dei farmaci che la parità di potere d'acquisto variano tra i Paesi).

L'utilizzo del costo per QALY come soglia di accessibilità è limitante perché, senza considerare il numero di pazienti ammissibili (ad esempio, attraverso l'analisi dell'impatto sul budget), l'ICER per un nuovo prodotto non determina automaticamente la sua sostenibilità. I calcoli di costo-efficacia possono essere utili per le decisioni politiche e sono un mezzo importante per confrontare i diversi farmaci. La valutazione economica, inoltre, non riesce in genere a considerare aspetti più ampi del valore che influenzano l'accessibilità, come l'innovazione (ad esempio un nuovo meccanismo d'azione che può portare a nuovi obiettivi terapeutici), la riduzione degli sprechi (liberare risorse per rendere accessibili altri farmaci) e il concetto, recentemente descritto, di inversione medica, per cui le evidenze generate nei trial di una nuova terapia possono contraddire la pratica clinica corrente. Questi concetti non sono al centro della definizione di accessibilità, ma possono servire a modulare o informare il processo decisionale, soprattutto nei casi in cui gli elementi cruciali dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi prodotti sono modesti o poco chiari. Un interessante esempio di integrazione degli elementi di accessibilità nel processo decisionale per le nuove tecnologie sanitarie viene dalla Nuova Zelanda. Il *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) copre quattro dimensioni (necessità, benefici per la salute, costi e risparmi, idoneità), valutati da tre punti di vista: clinici (compresi trattamenti esistenti, efficacia clinica e dimensione della popolazione), economici (compresi risultati della valutazione economica e valutazione dei costi-opportunità) e commerciali (compresi processi di concorrenza dei prezzi e prezzo di riferimento). L'obiettivo di questo approccio è affrontare i problemi di accessibilità che limitano le decisioni e ottimizzare l'utilizzo del budget assegnato ai servizi sanitari.

Il legame tra accessibilità economica e valore più ampio dei prodotti sanitari non è semplice. Il valore della sanità è un concetto vago e altamente soggettivo e può includere benefici che sono difficili da catturare attraverso la valutazione economica. Quando le aziende farmaceutiche sviluppano prodotti innovativi che migliorano il trattamento a disposizione dei pazienti, l'aspettativa è che questa attività produrrà ritorno sugli investimenti neces-

sari per finanziare ulteriori ricerche e il costoso processo di commercializzazione dei farmaci futuri. A sua volta, la società beneficia dello sviluppo di nuovi trattamenti efficaci. Ad esempio, è stato stimato che negli Stati Uniti l'uso delle statine è costato circa 300 miliardi di dollari nel periodo 1987-2008, ma ha determinato un valore sociale di 1,25 miliardi di dollari (definito come quantità di risorse, in termini monetari, a cui la società sarebbe disposta a rinunciare per mantenere i guadagni di sopravvivenza derivanti dalla terapia). Se il valore delle nuove terapie in termini di benefici per la salute è modesto o incerto, le vendite basse possono portare a un ridotto reinvestimento nei prodotti futuri. Pertanto, esiste un compromesso tra l'applicazione flessibile dei criteri di accessibilità e gli incentivi per l'industria farmaceutica per sviluppare nuovi processi di ricerca.

Un'area associata ad elevati costi di trattamento, ma anche con elevato potenziale, è la medicina personalizzata. Le terapie mirate, progettate per agire su specifici percorsi molecolari sottostanti alla malattia di singoli pazienti (in particolare in oncologia), sono tipicamente associate ad elevati costi di acquisizione di farmaci. Tuttavia, il cambiamento da un percorso di trattamento in cui tutti i pazienti ricevono le stesse terapie all'utilizzo di agenti mirati in appropriati sottogruppi di pazienti può in ultima analisi portare a ridurre complessivamente i costi, sia attraverso la riduzione dell'uso di altre risorse mediche a seguito di risultati migliori, che attraverso la possibilità di evitare di trattare dei pazienti con terapie che non sono efficaci per la loro malattia.

In conclusione, appare impegnativa la creazione di un equilibrio che incoraggi l'innovazione e lo sviluppo, in particolare da parte delle aziende farmaceutiche, di tecnologie mediche avanzate senza compromettere la fornitura complessiva delle prestazioni sanitarie a seguito degli effetti sul bilancio. In futuro, la gestione dell'accessibilità potrà richiedere un'ampia prospettiva che consideri i vantaggi a lungo termine di una terapia e il risparmio sui costi in altri ambiti del sistema sanitario. È probabile che sia necessaria una cooperazione tra i pagatori e l'industria farmaceutica per sviluppare sistemi di prezzi che producano prezzi equi e accordi finanziari che consentano lo sviluppo sostenibile di medicinali innovativi.

Valore della segnalazione del paziente nel sistema di farmacovigilanza

THE VALUE OF PATIENT REPORTING TO THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM: A SYSTEMATIC REVIEW

Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M

Br J Clin Pharmacol 2017; 83: 227-246

RIASSUNTO

Introduzione

La farmacovigilanza svolge un ruolo chiave nella valutazione, nel monitoraggio e nella prevenzione delle reazioni avverse da farmaci (ADR). Le ADR hanno un elevato costo clinico, sociale ed economico, poiché possono causare rischi per la vita, determinare l'interruzione di una terapia farmacologica efficace e richiedere ulteriori interventi medici e ospedalizzazioni prolungate e l'uso di servizi sanitari. La segnalazione di sospette ADR nella pratica clinica è la colonna portante della sorveglianza post-marketing dei farmaci finalizzata alla diagnosi precoce di eventi avversi nuovi, rari e gravi. Il potenziale della segnalazione effettuata dai pazienti è stato descritto in letteratura come una importante fonte di nuove informazioni sulla sicurezza dei farmaci, in particolare per stabilire il profilo di sicurezza dei singoli medicinali. L'inclusione formale dei pazienti nel processo di segnalazione spontanea è parte della tendenza attuale per favorire un sistema di farmacovigilanza proattivo. Infatti, un numero crescente di Paesi sta coinvolgendo i pazienti nella segnalazione diretta delle ADR (nel caso dell'Unione Europea, dal 2012), ma poco si sa circa ciò che la segnalazione del paziente aggiunge al sistema di farmacovigilanza.

L'obiettivo della presente revisione sistematica era di esaminare ciò che è conosciuto e ciò che resta da scoprire riguardo all'utilità della segnalazione del paziente e di riassumere i punti di vista e i pareri dei pazienti come segnalatori. La revisione ha identificato quali aspetti dell'informazione sulla ADR forniti dai pazienti sono osservazionali e quali soggettivi, e come questo può essere utilizzato per rafforzare i sistemi attuali di farmacovigilanza.

Metodi

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura in PubMed, CINAHL, Journal@Ovid e Biblioteca Cochrane. Gli studi sono stati inclusi se contenevano:

- review sulla segnalazione da parte dei pazienti;
- la valutazione dei report dei pazienti sottoposti alle autorità di farmacovigilanza nazionali o sovranazionali;
- un confronto tra i report del paziente e del professionista sanitario (*health care professionals*, HCP) sottoposti alle autorità di farmacovigilanza;
- indagini su esperienze, opinioni e consapevolezza dei pazienti circa la segnalazione di ADR. La qualità metodologica degli studi è stata valutata in base ai principi GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*).

Risultati e discussione

Sono stati inclusi nella revisione 34 studi. Degli studi identificati, 5 erano revisioni della letteratura, 14 studi osservazionali, 8 indagini e 6 studi con metodi misti. La maggior parte degli studi (30 su 34) provenivano da Paesi europei, in particolare da Paesi Bassi (n=15), Regno Unito (UK) (n=10) e Danimarca (n=5).

La segnalazione del paziente presenta i vantaggi di portare nuove informazioni sulle ADR. Fornisce una descrizione più dettagliata degli eventi avversi e riferisce il coinvolgimento di farmaci e classi di sistemi e organi diversi rispetto ai report degli HCP. Ad esempio, i pazienti riferiscono prevalentemente su ADR e farmaci che interessano il sistema nervoso centrale, disturbi generali e condizioni al sito di somministrazione. Un aspetto importante delle segnalazioni dei pazienti è che essi descrivono le ADR con più dettagli e fattori soggettivi, completando in questo modo le informazioni derivanti dagli HCP. I pazienti riportano la gravità e l'impatto delle ADR sulla vita quotidiana.

Le informazioni fornite dai pazienti possono essere significative per la signal detection perché ritenute valutabili e di alta qualità, e ciò potrebbe essere utile per

migliorare i processi decisionali nelle attività regolatorie. La revisione ha anche identificato alcune barriere. Nonostante il fatto che molti Paesi permettano la segnalazione da parte del paziente, il tasso di segnalazione e la consapevolezza sono ancora bassi. Il Regno Unito ha avuto un coinvolgimento del paziente i dal 2005, ma solo l'8,5% dei pazienti è consapevole della possibilità di segnalare. Il tempo dall'introduzione della segnalazione diretta del paziente sembra essere determinante: i Paesi che hanno per primi permesso la segnalazione del paziente, come i Paesi Bassi, la Danimarca e il Regno Unito, hanno un tasso di segnalazione più elevato; al contrario, Paesi come Portogallo, Malta e Ungheria, che hanno introdotto questa possibilità più di recente, mostrano bassi livelli di segnalazione da parte dei pazienti. In conclusione, sebbene le informazioni soggettive che i pazienti riportano possono essere utilizzate per rafforzare l'attuale sistema di farmacovigilanza con maggiori evidenze sull'impatto degli ADR sulla vita quotidiana dei pazienti, la presente revisione ha individuato lacune nella conoscenza, che dovrebbero essere affrontate per migliorare la comprensione del pieno potenziale e degli inconvenienti della segnalazione del paziente.

Evidenza	Vantaggi	Limiti
I pazienti confermano o aggiungono nuove informazioni, aiutando a identificare segnali di sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> Le informazioni si accumulano più velocemente 	<ul style="list-style-type: none"> Si ottengono informazioni complementari rispetto a quelle fornite dagli HCP
La segnalazione spontanea non è il solo mezzo per la raccolta di informazioni, ma le altre metodiche sono poco indagate	<ul style="list-style-type: none"> Il volume complessivo delle nuove informazioni è comunque scarso 	<ul style="list-style-type: none"> Le ADR riportate dai pazienti sono diverse da quelle riportate dagli HCP
I pazienti riportano soprattutto ADR riferite al sistema nervoso centrale, disturbi generali e condizioni al sito di somministrazione	<ul style="list-style-type: none"> Il livello del dettaglio con cui il paziente riporta deve essere ancora approfondito 	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti identificano nuove ADR
I pazienti forniscono informazioni più dettagliate, rendendo il sistema più robusto	<ul style="list-style-type: none"> Deve essere aumentata la consapevolezza del ruolo del paziente, così che possa sentirsi maggiormente coinvolto 	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti riportano l'impatto delle ADR nella vita quotidiana
I pazienti riportano fattori soggettivi, fornendo informazioni complementari a quelle degli HCP per la valutazione delle ADR	<ul style="list-style-type: none"> L'attenzione da parte dei Media non sembra influenzare la segnalazione 	<ul style="list-style-type: none"> Alcuni pazienti mettono in dubbio la validità della propria valutazione delle ADR e temono conflitti con gli HCP
Le motivazioni alla base della segnalazione da parte dei pazienti sono diverse da quelle degli HCP	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti sentono il bisogno di condividere esperienze e hanno punti di vista differenti rispetto agli HCP 	<ul style="list-style-type: none"> Vi sono differenze tra i pazienti che partecipano al processo di segnalazione e pazienti che non segnalano
C'è la necessità di aumentare la consapevolezza	<ul style="list-style-type: none"> La possibilità per il paziente di segnalare una ADR sta aumentando in tutto il mondo 	<ul style="list-style-type: none"> Si ottengono maggiori informazioni su farmaci e ADR
I pazienti approvano la possibilità di segnalare direttamente l'ADR	<ul style="list-style-type: none"> La partecipazione è bassa 	<ul style="list-style-type: none"> La maturità e la complessità del sistema hanno un impatto sui tassi di segnalazione
Il processo deve essere migliorato	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti riportano ADR gravi 	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti riportano ADR gravi nella stessa proporzione degli HCP
Vi sono differenze nell'interpretazione del significato di "gravità" percepito dai pazienti	<ul style="list-style-type: none"> Alcuni studi suggeriscono che le ADR segnalate dai pazienti sono complessivamente meno gravi 	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti aiutano ad individuare o a corroborare segnali di sicurezza
I pazienti forniscono un valido contributo alla signal detection	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti identificano segnali differenti rispetto agli HCP 	<ul style="list-style-type: none"> Questi aspetti vanno approfonditi da ulteriori ricerche