



caire

costi dell'assistenza e risorse economiche
6|2022

INCONTRI

Sostenibilità del sistema salute, valutazione dei farmaci e approccio di genere nella medicina di precisione

A colloquio con **Amelia Filippelli**

Ordinaria di Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Salerno e componente del Comitato Prezzi e Rimborso di AIFA

La salute della popolazione, oltre ad essere un principio fondamentale sancito dall'art. 32 della Costituzione, rappresenta un volano per la crescita economica del Paese. In tal senso, l'esperienza della pandemia di COVID-19 ha chiaramente mostrato quanto sia importante investire in farmaci e

vaccini per garantire la sostenibilità dell'intero sistema. Sotto questo punto di vista, secondo lei, quali sono le principali azioni intraprese e quali ancora da implementare per garantire che l'Italia continui a beneficiare degli effetti positivi di farmaci e vaccini?

La pandemia di COVID-19, prima di future e attese pandemie, ha determinato danni ingenti sia in termini sociali sia economici ma ha anche costretto a un ripensamento generale del modo di pensare alla salute di cui dobbiamo conservare memoria. Ad esempio, ha aperto la strada allo sviluppo di piattaforme diagnostiche e terapeutiche nonché ha permesso lo sviluppo di campagne vaccinali globali e soprattutto rapide, per una risposta tempestiva alle emergenze. I test diagnostici hanno aiutato a determinare in maniera altamente sensibile e specifica la presenza o l'assenza di una malattia nei pazienti, permettendo la tracciabi-

→ a pag 2

CARE nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

12

PAROLA CHIAVE

EUnetHTA e il regolamento europeo per la cooperazione degli Stati membri in materia di HTA

14

CONFRONTI

Pronto Farmaco ASL Bari, un servizio pensato per i pazienti fragili e cronici: a colloquio con Stefania Antonacci

15

CONFRONTI

Il punto sulla sclerosi sistemica, una patologia rara da diagnosticare in tempo: a colloquio con Manuela Aloise

1 Incontri
SOSTENIBILITÀ
DEL SISTEMA SALUTE
E GOVERNANCE
DEL FARMACO
A colloquio con
Amelia Filippelli

**5 Dalla letteratura
internazionale**

12 Parola chiave
EUnetHTA

14 Confronti
PRONTO FARMACO:
IL SERVIZIO DELLA ASL
DI BARI
A colloquio con
Stefania Antonacci

IL PUNTO SULLA
SCLEROSI SISTEMICA
A colloquio con
Manuela Aloise

Tutti gli articoli e le interviste
sono disponibili su

www.careonline.it

CARE Costi dell'assistenza e risorse
economiche

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano,
Cristina Cenci, Antonio Federici,
Guendalina Graffigna, PierLuigi Lopalco,
Mara Losi, Walter Ricciardi, Eugenio Santoro,
Federico Spandonaro

Stampa
Ti Printing srl - Roma

Progetto grafico ed impaginazione
Doppiosegno snc - Roma

Fotografie
©2022 ThinkstockPhotos.it

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999

Abbonamenti 2022
Individuale: euro 90,00
Istituzionale: euro 120,00

Periodicità bimestrale.
Finito di stampare dicembre 2022

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8 - 00138 Roma

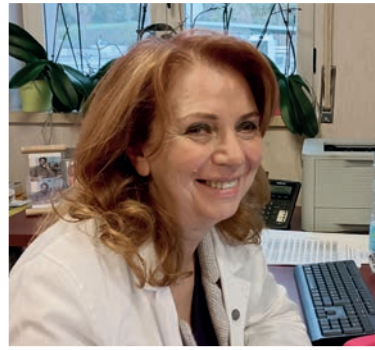
I diritti di traduzione, di memorizzazione
elettronica, di riproduzione e di adattamento
totale o parziale con qualsiasi mezzo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
sono riservati per tutti i Paesi. La violazione di
tali diritti è perseguibile a norma di legge per
quanto previsto dal Codice penale.

E-mail: info@careonline.it
Internet: www.careonline.it

Servizio scientifico offerto da MSD Italia S.r.l.



Questa pubblicazione riflette i punti
di vista e le esperienze degli autori e non
necessariamente quelli della MSD Italia S.r.l.
Ogni prodotto menzionato deve essere in
accordo con il Riassunto delle Caratteristiche
del Prodotto fornito dalla ditta produttrice.



Amelia Filippelli è professore ordinario di Farmacologia e Direttrice della Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica presso l'Università degli Studi di Salerno (UNISA). Per la stessa università è anche Presidente del Comitato Unico di Garanzia per le pari opportunità.

È responsabile del Centro di Riferimento Regionale per la Farmacologia Clinica presso l'AOU "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" di Salerno e Coordinatrice del Tavolo Tecnico della Regione Campania sulla Medicina di Genere.

Fa anche parte del Comitato Etico dell'Università Federico II e AORN Antonio Cardarelli e del Comitato Prezzi e Rimborso dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

lità dei contagi e appropriate scelte terapeutiche. Per quanto riguarda le vaccinazioni, si è visto come non esistano modelli o processi di produzione standard a causa della complessità e della diversità delle modalità vaccinali, il che rende la produzione su larga scala una sfida. Che si può vincere se i produttori mantengono una stretta collaborazione con la comunità scientifica globale, in modo da accelerare la produzione dei vaccini e anche il loro aggiornamento, sulla base dell'individuazione di nuove varianti.

Da questa pandemia abbiamo imparato che va diversificata la catena di approvvigionamento (ad esempio, comprando i vaccini da diversi produttori) e che vanno adottati strumenti digitali nello sviluppo farmaceutico e vaccinale, nonché la necessità di una forte organizzazione normativa e di un percorso agile per garantire efficacia, accuratezza e sicurezza del paziente.

Dall'altro lato, la pandemia ha accelerato l'innovazione e la sperimentazione nello sviluppo di terapie e negli studi clinici. Ad esempio, molti ricercatori hanno sfruttato piattaforme virali già approvate per accelerare il complesso processo di sviluppo di un vaccino da dieci anni a uno, applicando al coronavirus la tecnologia utilizzata nei precedenti programmi di sviluppo. Oppure, altri hanno sfruttato piattaforme vaccinali in corso di studio per altre patologie, ovvero le piattaforme a mRNA, traslandole al coronavirus. Questa strategia continuerà senza dubbio ad accelerare numerosi processi di sviluppo di vaccini, preservandone la sicurezza e l'efficacia in futuro. Inoltre, la pandemia ha introdotto il concetto di *digital therapeutics*, un'area emergente e innovativa della medicina per il trattamento di malattie croniche, in cui si sfruttano algoritmi e tecnologie informatiche per la cura del paziente. Della *digital therapeutics* fa parte la telemedicina, che ha permesso di raggiungere un bacino di utenti maggiore, in quanto le persone hanno potuto ricevere consulti, visite, terapie da remoto, ovvero restando a casa, aumentando i livelli di gradimento e la propensione al trattamento domiciliare. Per tale motivo, numerose aziende

sia pubbliche sia private stanno investendo nella telemedicina, che resta un ambito emergente in cui manca, ad ora, un'adeguata regolamentazione e normativa. Nell'ottica della *digital therapeutics* rientra quindi anche il contributo diretto del paziente che è chiamato ad esprimersi sulla qualità e sull'efficacia delle cure ricevute attraverso un processo di consultazione basato su procedure idonee e standardizzate, definite dall'Agenzia Italiana del Farmaco. La telemedicina potrà, in futuro, migliorare non solo la gestione clinica e terapeutica dei pazienti, ma, in caso di soggetti fragili e cronici, anche la qualità di vita dei caregiver, in quanto può ridurre il numero di accessi in ospedale e semplificare il monitoraggio e la somministrazione dei farmaci, con maggiore aderenza alle terapie.

Da un punto di vista internazionale, l'HTA viene sempre più considerato come il giusto approccio di valutazione del farmaco. Tale metodologia permette che la valorizzazione degli effetti positivi di un farmaco superi la logica dei silos per la spesa farmaceutica, prendendo in considerazione anche gli altri costi diretti e indiretti, rappresentati per esempio dalla riduzione delle ospedalizzazioni e dalla maggiore produttività. Da questo punto di vista, quale pensa debba essere il percorso corretto per abbandonare la visione a silos della spesa sanitaria?

L'approccio HTA (*health technology assessment*), o della valutazione delle tecnologie sanitarie, si sta dimostrando vincente nella valutazione di nuovi interventi per il processo decisionale di rimborso e determinazione dei prezzi dei farmaci, soprattutto in quei Paesi con sistemi sanitari a copertura universale. L'approccio HTA consente di valutare, in maniera scientifica, il rapporto costo-benefici di un nuovo farmaco da immettere sul mercato, analizzando i dati di efficacia e sicurezza provenienti da studi registri, la qualità della vita correlata alla salute del paziente, l'impatto sull'aspettativa di vita e i dati sui costi. Se un trattamento rientra in una soglia



“Organismi regolatori e di HTA hanno l’obiettivo comune di accelerare l’accesso a trattamenti sicuri, efficaci e convenienti per i pazienti appropriati.”

designata, teoricamente fornisce un uso conveniente delle risorse rispetto alle terapie disponibili che potrebbe sostituire. Questa soglia varia da Paese a Paese e, in generale, dipende dal reddito del Paese. A volte un trattamento può rivelarsi più utile rispetto ai trattamenti esistenti solo in un sottogruppo di pazienti. Di conseguenza, molti trattamenti ricevono decisioni HTA positive ‘ottimizzate’ o ‘limitate’. Ciò restringe la popolazione di pazienti ammissibili e spesso è richiesta la pre-approvazione al momento della prescrizione. Anche i criteri di valutazione variano ampiamente. La mancanza di standardizzazione nei processi decisionali e nei criteri di valutazione contribuisce alla variazione dei tempi di accesso dei pazienti ai nuovi trattamenti, nonostante esistano dei percorsi normativi diversi per i prodotti ‘rivoluzionari’ o per le malattie rare. Bisogna tenere sempre presente – infatti – che lo sviluppo e i percorsi normativi accelerati possono comportare lacune di dati maggiori rispetto a quelle osservate con i percorsi standard. Alcuni Paesi stanno sperimentando un accesso più semplice, offrendo prezzi condizionati e rimborsi basati su accordi secondo cui i risultati sono confermati nella pratica clinica di *real-life* (per esempio, copertura dopo verifica dell’efficacia del trattamento, come è stato fatto anche in Italia per le terapie con CAR-T).

In Italia proprio in questo periodo sono avvenuti notevoli cambiamenti all’interno dell’Agenzia Italiana del Farmaco. Parlando quindi più in generale, si può affermare che gli organismi di regolamentazione e HTA mostrano spesso differenze importanti tra i requisiti richiesti nei due processi, in quanto le preoccupazioni dei regolatori sono, per lo più, incentrate sulla sicurezza, mentre quelle degli organismi HTA sono più

spesso correlate ai benefici rispetto ai comparatori. Questo spiega perché i prodotti con licenza (che sono efficaci rispetto al placebo) potrebbero non essere rimborsati se i comparatori attivi disponibili sono più economici. Pertanto, gli organismi di HTA richiedono spesso alle aziende di fornire ulteriori prove per prendere le loro decisioni. Inoltre, gli organismi di HTA devono considerare l’uso a lungo termine di nuovi trattamenti, mentre la durata degli studi è breve rispetto all’aspettativa di vita dei pazienti, rendendo difficile stimare la mortalità e i benefici sulla qualità di vita a lungo termine. Tutto questo può contribuire a spiegare il perché molti nuovi trattamenti ricevono decisioni HTA positive, ma con restrizioni a determinate popolazioni di pazienti che probabilmente trarranno i maggiori benefici. Tutte le parti interessate hanno l’obiettivo comune di accelerare l’accesso a trattamenti sicuri, efficaci e convenienti per i pazienti appropriati. Una strategia per accelerare approvazioni più rapide consiste nel fornire i dati giusti al momento giusto. Questa strategia può essere facilitata da discussioni frequenti e aperte tra tutte le parti interessate come l’utilizzo di programmi formali per fornire consulenza normativa e HTA collaborativa. Infatti, i Paesi che hanno adottato queste collaborazioni, come il Canada, hanno segnalato una riduzione del rischio del programma di sviluppo, una maggiore comprensione delle esigenze mediche non soddisfatte e migliori definizioni per progetti di studio innovativi accettabili. Le consultazioni congiunte possono, inoltre, aiutare nel soddisfare le esigenze sia delle autorità di regolamentazione sia degli organismi di HTA. Oltre alla consulenza iniziale e collaborativa per lo sviluppo, anche programmi di revisione parallela, in cui i dati vengono inviati simultaneamente

“Sebbene appaia pionieristico ottenere uguali outcome nei due sessi, l’impegno del farmacologo clinico resta quello di personalizzare le terapie tenendo conto del genere come determinante di salute. Anche questa è medicina di precisione.”

sia all’HTA che agli organismi di regolamentazione, possono velocizzare i processi decisionali. Soddisfare le esigenze probatorie dell’HTA è fondamentale per accelerare l’accesso a nuovi trattamenti per i pazienti appropriati. Gli sperimentatori possono velocizzare questo processo assicurandosi che gli studi siano progettati per includere endpoint per stimare l’efficacia in termini di costi, l’efficacia relativa e assoluta, i risultati e le preferenze riferiti dal paziente e altri elementi per consentire agli enti di valutare l’adeguatezza di una terapia per un dato gruppo di pazienti. Durante i processi di valutazione ci sono incertezze relative alla generalizzazione dei risultati e la necessità di maggiori informazioni sui sottogruppi rilevanti. Pertanto, è necessaria una raccolta continua di prove post-approvazione come ulteriori studi clinici, follow-up a lungo termine, analisi di sottogruppi e dati di *real-world evidence*. Inoltre, al fine di migliorare la gestione clinica del paziente, dovrebbe essere incoraggiato un rapporto più stretto tra le autorità di regolamentazione e gli organismi HTA. Infatti, un soggetto malato va incontro a complicanze legate alla progressione della malattia, che gravano sulle spese sanitarie. Invece, in un soggetto curato in maniera efficace, anche se le cure possono essere più costose, sono però in grado di migliorare non solo la qualità di vita del paziente stesso, ma anche di ridurre la spesa sanitaria. Insomma, “Parigi val bene una messa”.

Negli ultimi anni assume sempre più importanza la cosiddetta medicina di precisione. Tale concetto prevede la possibilità per il medico di individuare il farmaco giusto per ogni singolo paziente, sottolineando l’importanza per il clinico di avere a disposizione una serie di trattamenti farmacologici per una data patologia. Quali pensa siano i benefici di questo approccio e come fare per incentivarlo?

La medicina di precisione è un concetto recente che deriva dalla consapevolezza che alla base di ogni singola patologia possono esserci numerose cause; pertanto, ogni paziente è a sé e non esiste più il concetto di “un farmaco per una patologia”, ma “un farmaco per un paziente” in base alle sue caratteristiche. La medicina di precisione è diventata essenziale in ambito onco-ematologico, dove è possibile utilizzare i cosiddetti farmaci a bersaglio molecolare in base all’alterazione genetica presente (per esempio, per la proteina mutata A esiste il farmaco specifico anti-A). Eppure, un concetto ben più ‘semplice’ alla base della medicina di precisione, che si prefigge l’utilizzo del farmaco migliore per quel

preciso paziente, è rappresentato dalla consapevolezza che il primo determinante dell’efficacia e sicurezza di un farmaco è il genere. Sebbene le prime evidenze scientifiche dell’influenza del genere nella farmacocinetica/farmacodinamica dei farmaci risalgano al 1932, la variabile genere è stata trascurata negli anni in campo preclinico e clinico. Infatti, nella maggior parte degli studi clinici, i soggetti arruolati sono prevalentemente di sesso maschile e negli studi preclinici *in vitro* (su linee cellulari o cellule isolate) non si fa riferimento al sesso dell’organismo da cui vengono prelevate le cellule, mentre in quelli *in vivo* (su animali da esperimento) sono utilizzati per lo più animali di sesso maschile. Pertanto, la letteratura farmacologica a cui ci riferiamo quotidianamente è principalmente basata su dati ottenuti da soggetti di sesso maschile ma, sfortunatamente, viene applicata soprattutto al sesso femminile perché, paradossalmente, è il sesso che più assume farmaci. Basti pensare che un terzo della popolazione femminile in età fertile utilizza associazioni estroprogestiniche come anticoncezionali orali. Non a caso, le reazioni avverse a farmaci (ADRs) sono più frequenti e più gravi nel sesso femminile e le donne hanno un rischio maggiore (fino a 2,7 volte) di sviluppare tossicità farmaco-correlata rispetto al genere maschile. Sebbene appaia pionieristico ottenere uguali *outcome* nei due sessi, l’impegno del farmacologo clinico resta quello di personalizzare le terapie tenendo conto del genere come determinante di salute. Anche questa è medicina di precisione.

Quindi, il valore reale della farmacologia di genere nella pratica clinica ci suggerisce due cose:

1. che sono necessari studi clinici disegnati appositamente per indagare le differenze di genere nella fisiopatologia della malattia e nella valutazione farmacocinetica/farmacodinamica dei trattamenti utilizzati, al fine di poter personalizzare la terapia non solo in base alle caratteristiche della patologia ma anche nell’ottica di genere;
2. che sono necessari Piani nazionali e regionali per l’applicazione e la diffusione della medicina di genere, nell’ambito della medicina di precisione, come il Piano campano finalizzato a fornire linee di indirizzo, coordinamento, monitoraggio e guida per la progettazione, programmazione, realizzazione e valutazione delle azioni di governance regionali e aziendali relative alla promozione e all’applicazione dalla medicina di genere in ambito clinico nel Servizio Sanitario Regionale, con particolare riferimento alla medicina di precisione, all’appropriatezza prescrittiva e all’equità di accesso ai servizi e alle cure. ■ ML