

CAPITOLO 5A APPROFONDIMENTI

La valutazione delle tecnologie per le malattie rare: una indagine sulle scelte in tema di criteri di HTA per i farmaci orfani

d'Angela D.³⁰, Carrieri C.³⁰, Polistena B.³⁰, Spandonaro F.³¹

Le sfide poste dall'HTA applicato alle tecnologie destinate alle malattie rare sono numerose e coinvolgono anche giudizi di valore, ovvero quelli relativi alla giustizia distributiva degli interventi (vd. *Quaderno OSSFOR n. 3*). Su questo tema, la poca letteratura esistente è esclusivamente estera: con la presente analisi ci si è posti l'obiettivo di iniziare a colmare la carenza nazionale di evidenze, indagando sulle posizioni degli stakeholders del sistema sanitario sul tema distributivo. Si tratta, ovviamente, di un primo e limitato tentativo di approfondire la materia a livello nazionale.

A tal fine è stata somministrata, per il secondo anno consecutivo, una survey ad un gruppo misto di stakeholder del sistema sanitario: Utenti (associazioni dei cittadini, sindacati, stampa), Professioni Sanitarie (medici di medicina generale, medici ospedalieri, del servizio di emergenza urgenza territoriale, farmacisti), Management di Aziende Sanitarie (Direttori Generali, Sanitari ed Amministrativi), Istituzioni (Assessorati regionali, Agenzia Nazionale della Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute), Industria Medicale. La survey, si è concentrata su alcune questioni controverse: in particolare quelle legate al trade-off fra criteri di efficienza e diritti di accesso e quelle relative ai criteri minimi di accettabilità delle evidenze scientifiche.

Nell'allegato 1 viene riportato il questionario completo che è stato somministrato (le risposte ovviamente sono anonime). Il numero di rispondenti 2019 all'indagine è pari a 30 (altri 43 avevano risposto nel 2018). Di seguito si riportano i principali risultati, senza esprimere valutazioni di merito, sia perché trattasi di una survey meramente esplorativa, su un campione limitato di stakeholder, sia per la natura valoriale delle domande.

La necessità di garantire equità d'accesso nel caso di malattie rare, e quindi il principio di rimborsare le tecnologie anche se il rapporto di costo efficacia non è favorevole, è certamente uno dei temi più dibattuti in letteratura. Si è quindi cercato di indagare su questo aspetto per comprendere quale fosse nel panel di rispondenti, la valutazione della accettabilità della deroga. Sebbene la maggioranza dei rispondenti ritenga corretto derogare dal principio, il 46,7% ritiene che l'applicazione del principio di costo-efficacia sia una condizione necessaria per l'accesso alla rimborsabilità anche nel caso di FO. Il dato appare in riduzione di 16,2 punti percentuali rispetto a quello rilevato

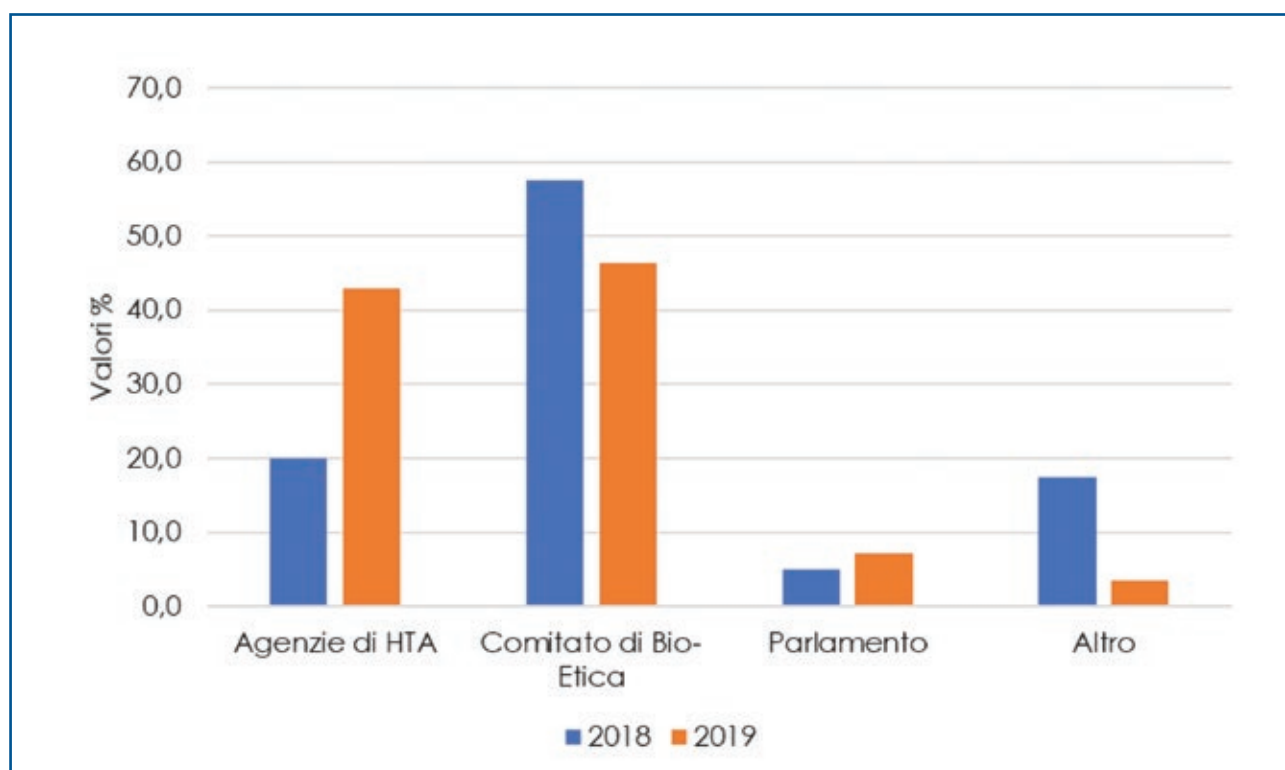
³⁰ C.R.E.A. Sanità, Università di Roma "Tor Vergata"

³¹ Università di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

nel 2018 (62,8%). Dato che la questione della deroga appare connessa all'aspetto della willingness to pay, ovvero alla disponibilità a concentrare risorse per la cura su "pochi" pazienti, nella survey è stato anche chiesto se fosse possibile stabilire una quantità massima di risorse che la Società dovrebbe essere disposta a investire per un singolo paziente: l'80,0% dei rispondenti ritiene che non esista tale possibilità (dato in linea con quello registrato nel 2018), mentre il restante 20,0% ritiene che questa debba essere fissata: per il 50,0% nella fascia € 500.000-1.000.000; un terzo tra € 1.000.000 e € 2.000.000 e il restante 16,7% tra € 100.000 e € 300.000. Nel 2018, i due terzi dei rispondenti avevano ritenuto che la soglia massima dovesse essere compresa tra € 500.000-1.000.000; il 18,2% tra € 1.000.000 e € 2.000.000 ed il 9,1% tra € 100.000 e € 300.000.

Per quel che concerne necessità di una valutazione degli specifici aspetti etici, i partecipanti alla survey hanno risposto in maniera quasi unanime: il 93,3% concorda sulla necessità di valutare questi aspetti, attribuendone la responsabilità al Comitato di Bio-Etica (46,4%), alle Agenzie di HTA (42,9%), al Parlamento (7,1%) o ad "altri soggetti" non meglio specificati (3,6%). Rispetto all'indagine svolta nel 2018 cresce la quota di rispondenti che ritiene accettabile la valutazione delle Agenzie di HTA (42,9% 2019 vs 20,0% 2018), riducendosi parimenti la quota di quelli che ritengono che tale valutazione debba essere svolta prevalentemente dal Comitato di Bio-Etica (46,4% 2019 vs 57,5% 2018) (Figura 1.1.).

Figura 5a.1
Categorie che dovrebbero analizzare gli aspetti etici. Confronto survey 2018-2019



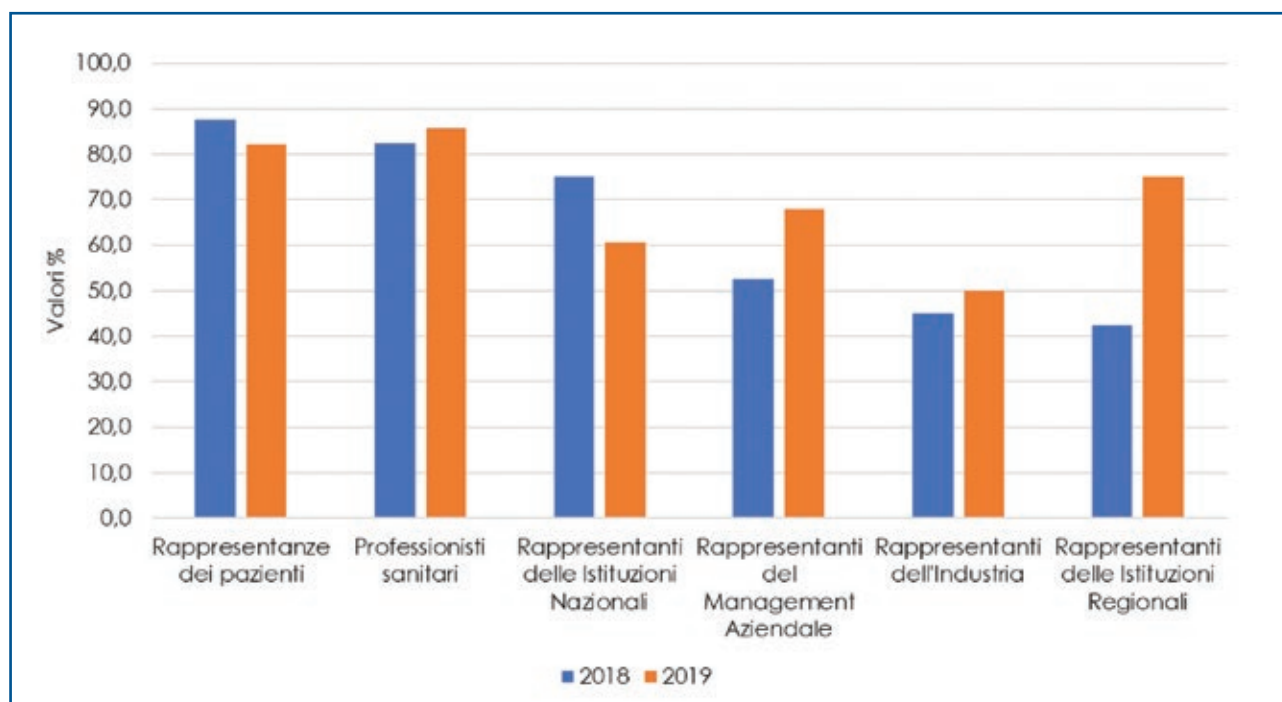
Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

A coloro che hanno dichiarato di ritenere necessaria una valutazione degli aspetti etici nell'HTA dei FO, è stato anche chiesto di individuare quali stakeholder coinvolgere nel processo: quasi la totalità dei rispondenti ha citato i professionisti sanitari (85,7%) e i rappresentanti dei pazienti (82,1%), seguiti dai rappresentanti delle istituzioni regionali (75,0%), dal Management aziendale (67,9%), dai rappresentanti delle istituzioni nazionali (60,7%) e dai

rappresentanti dell'industria (50,5%); il 39,3% ha ritenuto che nelle decisione debbano essere coinvolte tutte le categorie elencate, e il 21,4% ha scelto la combinazione di almeno tre categorie, con una preferenza per rappresentanze dei Pazienti, dei Professionisti sanitari e dei rappresentanti delle Istituzioni nazionali, oppure la combinazione di rappresentanze dei pazienti, delle Istituzioni regionali, e delle istituzioni nazionali; soltanto il 10,7% ha optato per il mix tra sole due risposte, in generale rappresentanti dei Pazienti e dei Professionisti sanitari; infine solo il 7,1% per una sola categoria.

Rispetto al 2018 osserviamo una sostanziale concordanza dei risultati; le maggiori differenze si riscontrano per i rappresentanti delle Istituzioni regionali (42,5% 2018 vs 75,0% 2019) e per i rappresentanti del Management aziendale (52,5% 2018 vs 67,9% 2019) (Figura 1.2).

Figura 5a.2
Categorie coinvolte nelle decisioni della valutazione degli aspetti etici. Confronto survey 2018-2019

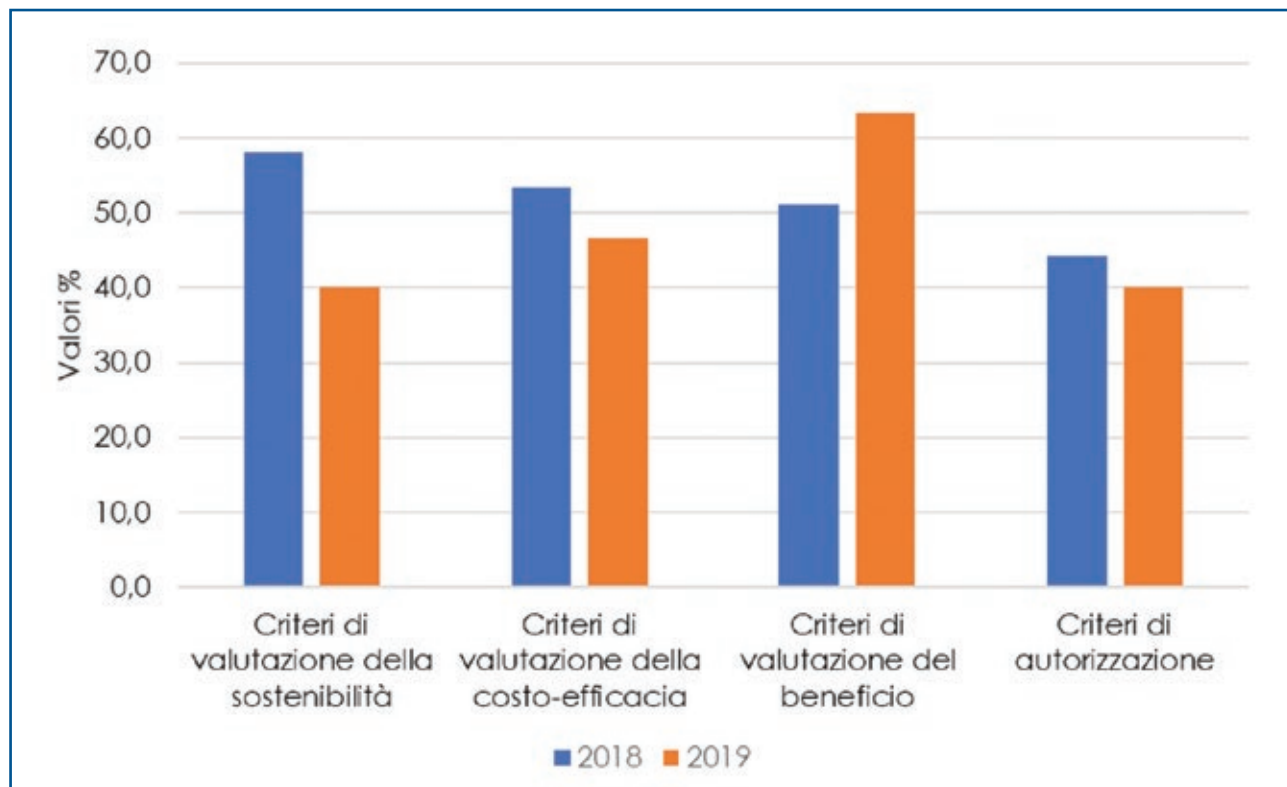


Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

In previsione dell'adeguamento ai Regolamenti CE n 141/2000 e n 847/2000 per i FO, si è posto il quesito se ci siano ulteriori criteri meritevoli di una regolamentazione ad hoc: il 63,3% dei rispondenti ritiene che siano necessari maggiori criteri di valutazione del beneficio, il 46,7% di valutazione della costo-efficacia, il 40,0% criteri ulteriori in tema di autorizzazione e sostenibilità. Rispetto al campione dei rispondenti del 2018 si registra una differenza sostanziale per coloro che ritengono sia necessario adottare criteri di valutazione della sostenibilità (-18,2 punti percentuali nel 2018 rispetto al 2019); aumenta anche la quota di rispondenti (+12,2 punti percentuali) che ritiene sia necessario utilizzare criteri di valutazione del beneficio (51,2% 2018 vs 63,3% 2019) (Figura 1.3).

Figura 5a.3

Criteri da sottoporre ad una regolamentazione ad hoc. Confronto survey 2018-2019

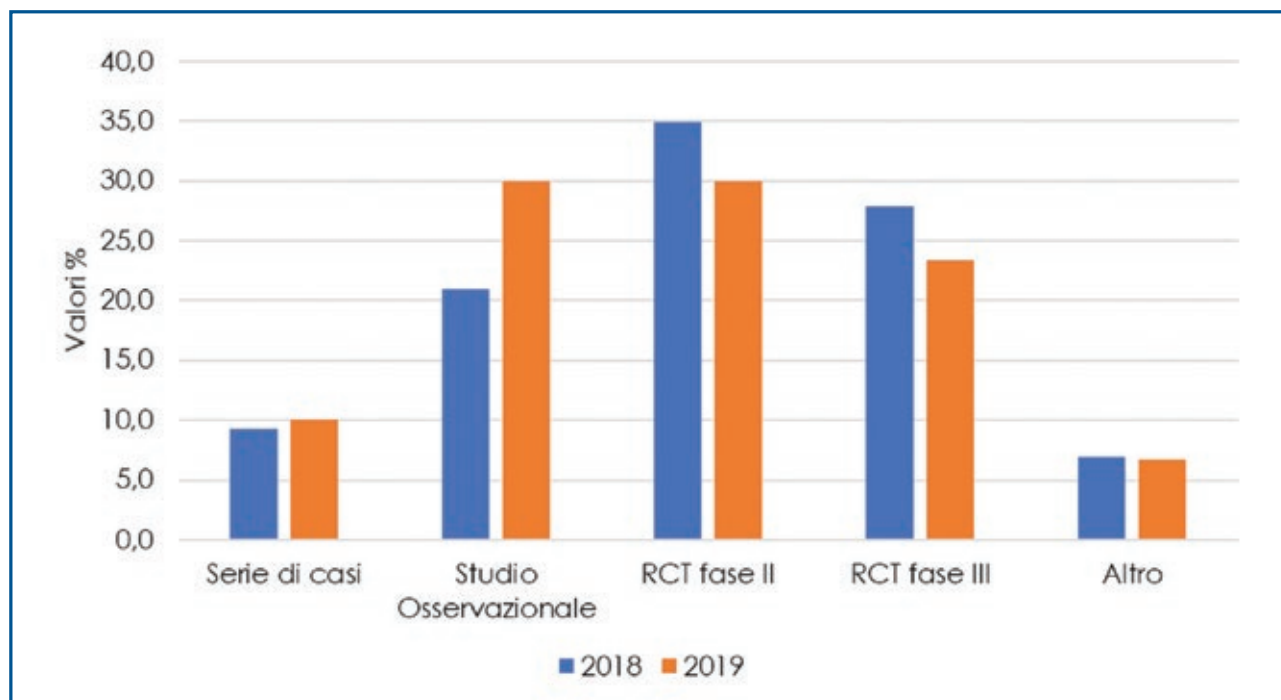


Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

Sempre in tema di criteri, per quanto concerne la sicurezza, si è indagato su quale sia il livello di evidenza minima necessario affinché un FO acceda alla rimborsabilità: il 30,0% (20,9% nel 2018) dei rispondenti alla survey ritiene sia necessaria una evidenza derivante almeno da uno Studio Osservazionale e da un Randomised Clinical Trials (RTC) di fase II (34,9% 2018 vs 30,0% 2019); il 23,3% ritiene si debba arrivare ad un RTC di fase III (27,9% nel 2018); il 10,0%, invece, ritiene possa essere sufficiente anche l'evidenza di una serie di casi (Figura 1.4.).

Figura 5a.4

Livello minimo di evidenza sulla sicurezza per accedere alla rimborsabilità del farmaco. Confronto survey 2018-2019

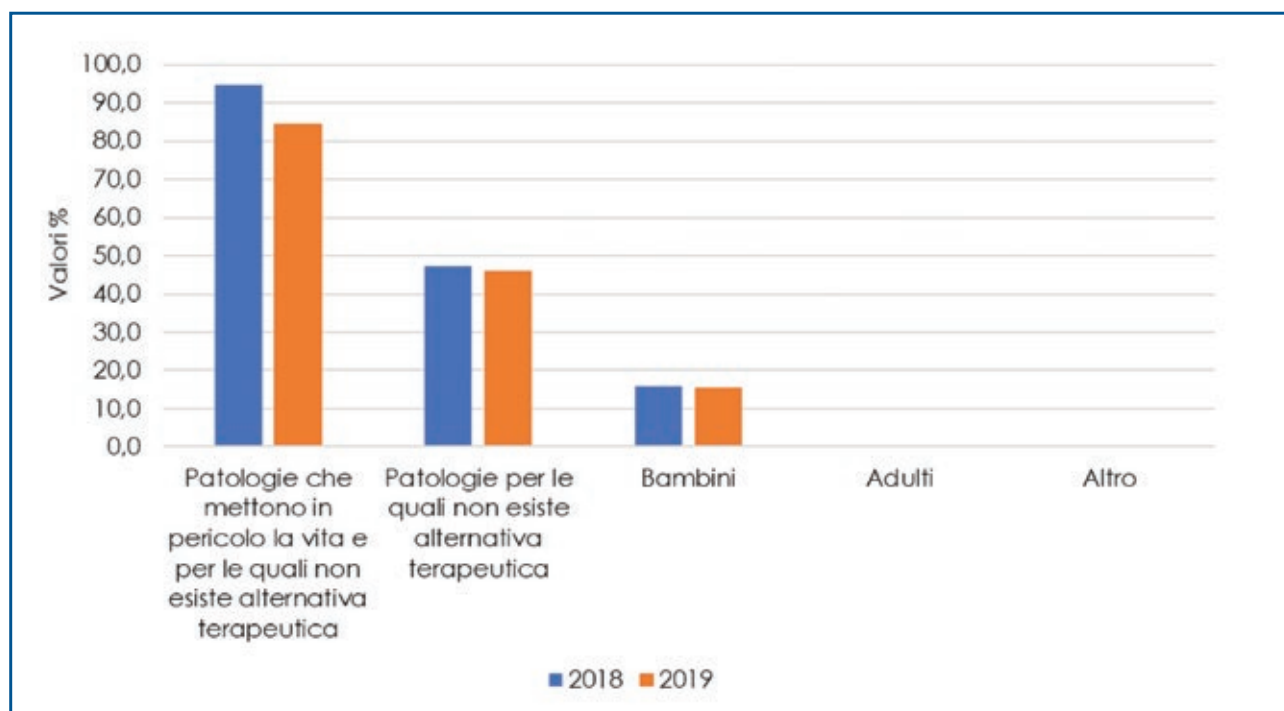


Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

In tema di "liceità" di deroghe in casi specifici, il 43,3% la ritiene possibile, il 56,7% invece no. L'84,6% dei rispondenti concordi con la derogabilità ha indicato il caso di patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esista alternativa terapeutica; il dato è in linea con quello registrato nel 2018, eccezion fatta per la quota di rispondenti che ritiene derogabili i livelli minimi di evidenza relativi alle patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica (94,7% 2018 vs 84,6% 2019) (Figura 1.5.).

Figura 5a.5

Derogabilità dei livelli minimi di evidenza sulla sicurezza. Confronto survey 2018-2019



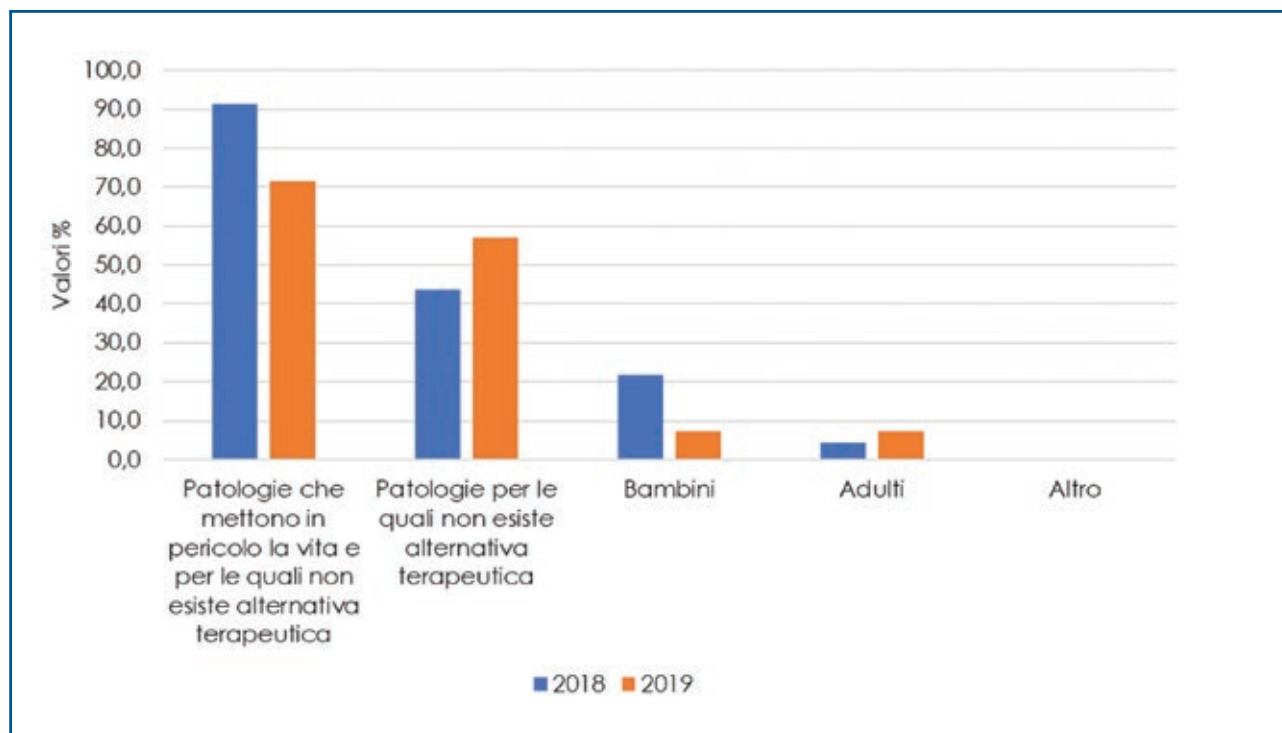
Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

La stessa problematica, posta però in relazione ai livelli minimi di evidenza di efficacia, ha fornito risposte sostanzialmente analoghe: il 33,3% dei rispondenti ritiene sufficiente l'evidenza generata da almeno un RTC di fase III; il 26,7% da uno Studio Osservazionale e il 20,0% da un RCT di fase II.

Sulla possibile derogabilità, il 46,7% dei rispondenti è favorevole, e tra questi il 71,4% richiama ancora le patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica. Nel 2019 si riduce notevolmente la quota di rispondenti che ritiene derogabili, in termini di efficacia, i criteri di efficacia per le patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica (91,3% 2018 vs 71,4% 2019); mentre aumenta quella di coloro che ritengono possa essere ammissibile una deroga per tutte le patologie per le quali non esiste alternativa terapeutica (43,5% 2018 vs 57,1% 2019) (Figura 1.6.).

Figura 5a.6

Derogabilità dei livelli minimi di evidenza sulla efficacia. Confronto survey 2018-2019



Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

5.1 Riflessioni finali

Le prime evidenze raccolte sembrano fornire alcune tendenze di fondo. Sulla questione delle preferenze sociali sull'allocazione degli investimenti in tecnologie sanitarie, e insieme sull'utilizzo di threshold diversificati per valutare l'accettabilità sociale della costo-efficacia, emerge in primo luogo come tali elementi non possano essere definiti che congiuntamente. In ogni caso il panel appare equamente diviso fra chi ritiene e chi invece non ritiene necessario integrare la costo-efficacia con valutazioni distributive. Il problema etico rimane in ogni caso un elemento essenziale per la netta maggioranza dei rispondenti, ma non emerge una chiara condivisione dei soggetti deputati a sviluppare le valutazioni. Per quel che concerne i criteri minimi di accettabilità delle evidenze di sicurezza, nonostante le note difficoltà nella produzione delle stesse, i rispondenti ritengono ci debba essere una maggiore "tolleranza" per i FO rispetto i farmaci "comuni", in particolare in presenza di trattamenti life saving che colmano unmet needs. Le stesse problematiche e considerazioni si replicano per le evidenze di efficacia. L'esercizio condotto, pur con gli evidenti limiti sopra richiamati, in ragione della "dispersione" dei pareri espressi dal panel intervistato, dimostra l'urgenza di intraprendere un percorso di approfondimento delle implicazioni distributive nei processi di HTA nel campo dei FO.

Allegato 1 – SURVEY

1) Lei ritiene che la costo-efficacia nel campo dei farmaci orfani, sia una condizione necessaria per l'accesso alla rimborsabilità?

- a) No
- b) Sì

2) Lei ritiene che ci sia una quantità massima di risorse che la Società dovrebbe destinare ad un singolo paziente?

- a) No
- b) Sì
 - i) Se sì, potrebbe quantificarne l'ordine di grandezza (considerando l'arco di vita del paziente)
 - 1) <100.000
 - 2) 100-300.000
 - 3) 300-500.000
 - 4) 500-1.000.000
 - 5) 1.000-2.000.000

3) Ritiene che nell'ambito dell'HTA dei farmaci orfani sia necessaria una valutazione degli aspetti etici?

- a) No
- b) Sì
 - i) Se sì
 - 1) Chi la deve effettuare?
 - a) Agenzie di HTA
 - b) Comitato di Bio-Etica
 - c) Parlamento
 - d) Altro _____
 - 2) Chi deve essere coinvolto nella decisione (anche più di una risposta)?
 - a) Rappresentanze dei pazienti
 - b) Professioni sanitari
 - c) Rappresentanti del management aziendale
 - d) Rappresentanti dell'Industria
 - e) Rappresentanti delle istituzioni regionali
 - f) Rappresentanti delle istituzioni nazionali

4) Per quali dei seguenti criteri ritiene che sia necessario che i farmaci orfani abbiano una regolamentazione ad hoc (anche più di una risposta):

- a) Criteri di autorizzazione
- b) Criteri di valutazione del beneficio
- c) Criteri di valutazione della costo-efficacia
- d) Criteri di valutazione della sostenibilità

5) Quale è il livello minimo di evidenza sulla sicurezza che lei ritiene sia necessaria per far accedere alla rimborsabilità un farmaco?

- a) Serie di casi
- b) Studio Osservazionale
- c) RCT fase II
- d) RCT fase III
- e) Altro _____

6) Ritiene che ai livelli minimi di sicurezza indicati si possa in alcuni casi derogare?

- a) No
- b) Sì
 - i) Se sì, in quali casi (anche più di una risposta)
 - 1) Bambini
 - 2) Anziani
 - 3) Adulti
 - 4) Patologie per le quali non esiste alternativa terapeutica
 - 5) Patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica
 - 6) Altro _____

7) Quale è il livello minimo di evidenza sulla sicurezza che lei ritiene sia necessaria per far accedere alla rimborsabilità un farmaco?

- a) Serie di casi
- b) Studio Osservazionale
- c) RCT fase II
- d) RCT fase III
- e) Altro _____

8) Ritiene che ai livelli minimi di efficacia indicati si possa in alcuni casi derogare?

- a) No
- b) Sì
 - i) Se sì, in quali casi (anche più di una risposta)
 - 1) Bambini
 - 2) Anziani
 - 3) Adulti
 - 4) Patologie per le quali non esiste alternativa terapeutica
 - 5) Patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica
 - 6) Altro _____