

Interrogare i flussi amministrativi

A supporto delle procedure per la rimborsabilità dei nuovi farmaci



Nello Martini
Drugs & Health srl

big data rappresentano un tema di grande interesse e al centro dell'attenzione scientifica, regolatoria e industriale, ma presentano numerose problematiche relative al loro significato, alle metodologie di analisi e di elaborazione dei dati e – soprattutto – rispetto al loro ruolo, con riferimento alla tutela della privacy, all'eventuale supporto alla *digital epidemiology*, alla appropriatezza prescrittiva, alle sperimentazioni cliniche, alla farmacovigilanza, alle decisioni regolatorie e alla verifica degli outcome nella pratica clinica reale. Questi temi sono ampiamente presenti e discussi in questo numero di *Forward*. Da parte mia, vorrei esaminare il possibile ruolo e l'eventuale utilità dei big data a supporto delle procedure di rimborsabilità dei nuovi farmaci.

In Italia abbiamo differenti esempi di progetti basati sull'utilizzo dei big data in ambito farmaceutico e assistenziale che si contraddistinguono tra di loro nella struttura dei data base, negli ambiti di applicazione, negli indicatori assunti e nelle finalità stesse. Infatti, come si evidenzia nella tabella 1, nessuno di essi è mutualmente inclusivo o mutualmente esclusivo di tutti gli indicatori e di tutte le attività. Questi progetti risultano complementari e integrativi per il governo delle performance, della appropriatezza, della aderenza al trattamento, delle popolazioni target, dell'impatto di nuovi farmaci, delle reti cliniche integrate nel riassetto delle cure primarie e dei costi assistenziali (*burden of disease*) delle patologie.

Un grande osservatorio per le procedure del regolatorio

Il BigData Ar-Co nasce dall'integrazione dell'Osservatorio Arno con Core (Collaborative outcome research), partner di Cinca – Centro di calcolo del consorzio interuniversitario. La struttura di BigData Ar-Co è costituita dai dati di circa 20,5 milioni di assistiti, pari

a oltre il 34% dell'intera popolazione italiana, dati che vengono resi in formato anonimo sulla base di specifiche convenzioni con le Regioni e con le Asl che ne rimangono titolari secondo la normativa della privacy. La dimensione di BigData Ar-Co fa riferimento a oltre 150 milioni di prescrizioni farmaceutiche per anno e a tutte le schede di dimissione ospedaliera e prestazioni specialistiche, derivate dai flussi amministrativi degli assistiti a livello regionale e di 53 Asl, dalle quali si raccolgono informazioni dei singoli pazienti relativi alla farmaceutica e ai ricoveri ospedalieri.

Per cogliere l'utilità e i limiti di tale osservatorio, a supporto delle procedure di rimborsabilità di nuovi farmaci – e quindi a supporto delle attività della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborsi dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) – è necessario cogliere alcuni elementi essenziali, attuali e anche futuri delle procedure di autorizzazione e di rimborsabilità. L'elemento chiave del nuovo modello adottato dalle aziende farmaceutiche per il market access dei nuovi farmaci (biotecnologici e prodotti a basso peso molecolare – *small molecule*) è basato nella stragrande maggioranza dei casi nel trattamento di sottopopolazioni (*small population*) per le quali viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio (procedura centralizzata Ema – Agenzia europea dei medicinali) e la rimborsabilità (procedura Aifa di prezzo e rimborso).

L'estensione del mercato (fatturato delle aziende e spesa a carico del sistema sanitario nazionale) avviene attraverso la procedura di estensione delle indicazioni (a sostanziale varianza di prezzo) per cui si arriva al trattamento di popolazioni molto ampie (*adaptive pathway*). L'esempio più tipico è dato in oncologia, dalle sottopopolazioni a bersaglio molecolare (*target therapy*) con differenti biomarker e, più recentemente, dai trattamenti

immunologici per pazienti con patologia tumorale ed espressione della mutazione pd-1 e pdl-1. Ma non mancano gli esempi anche in altre malattie, come l'asma e i nuovi trattamenti con i farmaci biologici anticorpi monoclonali (mAb) nelle sottopopolazioni con asma grave, refrattaria ed eosinofila, i nuovi trattamenti biotecnologici per la sclerosi multipla primariamente progressiva o l'impiego degli inibitori del pcsk9 nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare che non rispondono alla terapia con statine.

In tale contesto uno degli elementi più critici ai fini della rimborsabilità per l'Aifa è stabilire – in maniera affidabile e nel mondo reale – la prevalenza delle sottopopolazioni target che solitamente viene desunta da studi puramente teorici di epidemiologia inferenziale. Ma senza una metodologia affidabile di calcolo, la definizione del prezzo e della rimborsabilità rimane priva del suo denominatore essenziale.

Definizione della popolazione target

Per verificare l'utilità dei big data nel definire l'epidemiologia delle sottopopolazioni target, viene portato come esempio uno studio di prevalenza dei pazienti candidabili al trattamento con la nuova molecola pcsk9 che è stato condotto a partire dai flussi amministrativi di BigData Ar-Co.

I pazienti candidabili al trattamento con pcsk9 sulla base di quattro criteri di estrazione sono:

- pazienti con evento cardiovascolare nell'anno precedente sulla base delle schede di dimissione ospedaliera (ricovero per infarto, ictus, sindrome coronarica acuta, trombosi venosa profonda),
- pazienti con evento pregresso cardiovascolare e in trattamento con statine nell'anno successivo (solo il 63,3% dei pazienti risulta in trattamento con statine),

da p. 21 →

Altri network internazionali sono stati creati negli ultimi anni per favorire studi post-marketing su farmaci e vaccini tra cui Aritmo, Safeguards, Advance, Sos, Protect ed EURO-mediCat in Europa, Cnodes in Canada, Aspen in Asia e Australia, a dimostrazione di quanto frequente sia la tendenza a livello globale a creare infrastrutture di big data per il monitoraggio post-marketing dei farmaci¹⁰.

Un ultimo cenno va fatto sull'impiego dei social media come possibile fonte dati per farmaco- e vaccino-vigilanza¹¹. Sulla base di numerosi studi pubblicati negli ultimi anni, analizzare enormi quantità di dati sia di carattere generale sia di ambito sanitario estrapolabili dai social media sembra essere un approccio promettente per la valutazione post-marketing di farmacovigilanza, sebbene accessibilità e accuratezza di tali dati richiedano ulteriori verifiche.

In generale, la disponibilità di enormi quantità di dati sanitari da fonti differenti rappresenta un'importante opportunità nel campo della farmacovigilanza, ma bisogna valutare rigorosamente la qualità dei dati da analizzare, così come i limiti inerenti agli studi

osservazionali, indipendentemente da quantità e qualità dei dati.

Per concludere, citando un editoriale recente del *New England Journal Medicine* a firma di Ezekiel J. Emanuel e Ziad Obermeyer:

"I big data trasformeranno la medicina. I dati in quanto tali però sono inutili. Affinché possano essere utili, bisogna analizzarli e interpretarli correttamente e devono portare a delle azioni"¹². F

1. Martin-Sanchez F, Verspoor K. Big data in medicine is driving big changes. *Yearb Med Inform* 2014;9:14-20.
2. Ross MK, Wei W, Ohno-Machado L. "Big data" and the Electronic Health Record. *Yearb Med Inform* 2014;9:97-104.
3. Index for Excerpts from the American Recovery and Reinvestment Act of 2009. *Health Information Technology (HITECH) Act 2009*, pp. 112-64.
4. Hripcsak G, Albers DJ. Next-generation phenotyping of electronic health records. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20:117-21.
5. Waghlikar KB, Sundararajan V, Deshpande AW. Modeling paradigms for medical diagnostic decision support: a survey and future directions. *J Med Syst* 2012;36:3029-49.
6. Sullivan P, Goldmann D. The promise of comparative effectiveness research. *Jama* 2011;305:400-1.
7. Platt R, Wilson M, Chan KA, et al. The new Sentinel network: improving the evidence of medical-product safety. *N Engl J Med* 2009; 361:645-7.
8. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, et al. Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1-11.
9. Avillach P, Coloma PM, Gini R, et al.; EU-ADR consortium. Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20:184-92.
10. Trifirò G, Coloma PM, Rijnbeek PR, et al. Combining multiple healthcare databases for postmarketing drug and vaccine safety surveillance: why and how? *J Intern Med* 2014;275:551-61.
11. Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, et al. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. *J Biomed Inform* 2015;54:202-12.
12. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future – Big data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1216-9.

Tabella 1. Esempi di big data in Italia con relativi ambiti di applicazione e indicatori di attività.

Progetti	Ambito	Regioni - ASL	Appropriatezza prescrittiva	Aderenza al trattamento	Performance Regioni	Costi assistenziali Regioni	Impatto dei nuovi farmaci	Popolazioni target	Budget alle cure primarie	Integrazione reti cliniche
OsMed - Aifa	Nazionale		•	•			•			
Matrice - Agenas	Multiregionale		•			•			•	
Mes - Sant'Anna di Pisa	Multiregionale	14 Regioni			•					
Core Cineca	Multiregionale	9 Regioni 49 Asl				•	•	•	•	
Acg - Regione Veneto	Veneto	21 Ulss	•			•		•	•	
CReG - Regione Lombardia	Lombardia	10 Asl/Pot 19 Centri				•			•	•
Chronic care model - Toscana e Asl Arezzo	Area Vasta								•	•

- pazienti in trattamento con statine ad alto dosaggio (solo il 42% dei pazienti risulta in trattamento con statine ad alto dosaggio),
- pazienti con pregresso evento cardiovascolare, in trattamento con statine ad alto dosaggio e non a target - colesterolo Ldl > a 100 mg/dl \pm 30% (far from goal): tale coorte rappresenta solo il 40% dell'intera popolazione con un rischio di malattia cardiovascolare molto alto.

Secondo questa metodologia è possibile individuare dall'archivio di BigData Ar-Co, il numero di pazienti in Italia che presentano le condizioni di candidabilità al trattamento con pcsk9: si tratta di una popolazione di 47.424 pazienti con prevalenza epidemiologica pari a 0,047 x 1000 abitanti.

Costi assistenziali integrati delle patologie

Un'altra criticità nell'ambito del processo di rimborsabilità è costituita dalla valutazione del burden of disease e dei costi assistenziali integrati delle patologie, in modo da stimare l'impatto dei nuovi farmaci (budget impact) nell'ambito delle patologie per le quali sono indicati. Oggi il budget impact si calcola sulla base di modelli teorici di popolazione (Markov) e inferenziali la cui matrice viene definita prevalentemente dalle industrie farmaceutiche nell'ambito del global value dossier e dei paesi di riferimento, in particolare negli Stati Uniti. In questo modo si producono stime che, anche se aggiustate su parametri italiani (per esempio, i diagnosis-related group), non sono facilmente trasferibili alla pratica clinica reale. Mentre il budget impact dei nuovi farmaci, stimato sui dati reali dell'intero processo assistenziale e non solo della farmaceutica, può e deve costituire un reale budget impact 2.0 nel real world.

L'analisi dei costi assistenziali integrati di nove patologie (due acute e sette croniche), esaminate nell'ambito del BigData Ar-Co,

evidenzia che il costo prevalente è costituito dai ricoveri ospedalieri, seguiti dalla spesa farmaceutica e dalla spesa per la specialistica (figura 1). Senza i dati del burden of disease e dei costi assistenziali integrati si finisce per valutare l'impatto dei nuovi farmaci su una singola variabile (spesa farmaceutica) e non sull'intero processo assistenziale. Solo in questo modo è possibile valutare e documentare nel tempo i cosiddetti costi evitabili attraverso il monitoraggio che verifichi negli anni gli effetti compensativi "reali" derivanti dai nuovi farmaci, per evitare di mettere a bilancio risparmi presunti e virtuali.

Conclusioni

La conclusione di questo articolo riporta ad una valutazione di carattere strutturale e di sistema che riguarda l'esigenza di "terzietà" nella elaborazione e nell'impiego dei dati di big data e più in generale delle procedure di valutazione dell'Health technology asses-

sment (Hta). Nei paesi in cui le procedure di Hta sono da tempo consolidate e vengono assunte come base per decidere la eventuale rimborsabilità, le valutazioni economiche (incremental cost-effectiveness ratio e costo finale per anni di vita pesati per la qualità) vengono effettuate da strutture terze rispetto all'agenzia regolatoria. Ad esempio, nel Regno Unito tali valutazioni non sono di competenza della Medicine and healthcare regulatory agency ma piuttosto del National institute for health and care excellence o di istituzioni accreditate e altamente qualificate del National health service.

In Italia tutte le funzioni (prezzo, rimborsabilità, Hta e farmacovigilanza) sono invece concentrate in unico organismo, l'Aifa, per cui si viene a creare un potenziale conflitto di interesse. È auspicabile che questo aspetto rilevante e strutturale venga risolto nell'ambito del riordino dell'Aifa più volte annunciato ma non ancora implementato. ^F

Figura 1. Costi assistenziali integrati (ricoveri, farmaceutica e specialistica).

