

Il ruolo degli enti regolatori nei servizi sanitari e nell'assistenza agli anziani

Massimo Fini¹, Maurizio Volterrani²

¹Direttore Scientifico, ²UO Riabilitazione Cardiologica, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

The population older than 60 years is growing faster than any other age group, as a result of longer life expectancy and declining fertility rates. Although population aging is a marker of the success of public health policies, it also challenges the established way of implementing such policies, which require a new strategic approach. Taking into account current achievements in this field, regulatory agencies should undertake additional efforts to ensure that the needs of older persons are taken into account in the development and evaluation of new medicines, to improve our understanding of best methodologies to evaluate the benefit-risk ratio for usage of medications in older patients. Health professionals need to be ensured that the use of newly approved medicines in the intended population is supported by relevant data on the benefit-risk balance. A representative population of patients must cover the whole age range when studied in the preauthorization phase. Another need is the improvement of available information to patients and prescribers, to support safer use of medications. During drug development, a dialogue with regulators should be held to be sure older people needs will be taken into consideration. Collection of data from all possible sources should be optimized, to avoid underreported adverse events in elderly people.

Key words. Drugs; Elderly; Regulatory agency.

G Ital Cardiol 2013;14(3 Suppl 1):31S-34S

LA SITUAZIONE

I servizi sanitari nazionali devono affrontare tre grandi sfide comuni: l'invecchiamento della popolazione europea, l'aumento delle necessità dei pazienti, veri consumatori di cure e sempre più esigenti, e l'incremento dei costi delle prestazioni sanitarie, sempre più elevate.

Di fronte a queste tre sfide, la Commissione Europea ha proposto tre obiettivi a lungo termine: l'accesso alle cure per tutti, un alto livello di qualità dell'offerta di cure sanitarie, e la sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari nazionali.

L'Unione Europea beneficia di una situazione sanitaria globale e di sistemi sanitari eccezionali in prospettiva mondiale, grazie alla generalizzazione della copertura del rischio di malattia e invalidità, all'aumento del livello di vita, al miglioramento delle condizioni di vita e ad una migliore educazione sanitaria.

La spesa globale per la sanità è passata dal 5% circa del PIL nel 1970 a più dell'8% nel 1998. La spesa pubblica per la sanità ha seguito lo stesso ritmo di crescita, superiore a quello del PIL, in numerosi paesi.

L'invecchiamento demografico in Europa presenta due aspetti:

a) un aumento dell'aspettativa di vita alla nascita, rispetto al 1970, di 5.5 anni per le donne e di quasi 5 anni per gli

uomini. Questa evoluzione si traduce anche in un aumento dell'aspettativa di vita "in buona salute" o senza disabilità;

b) un aumento della quota di persone anziane. In Europa la percentuale di ultra65enni aumenterà da 16.1% nel 2000 a 27.5% nel 2050, mentre quella degli ultra80enni, che nel 2000 rappresentavano il 3.6%, nel 2050 dovrebbe raggiungere il 10%.

Se gli scenari di base di Eurostat si confermano, le spese pubbliche per l'assistenza sanitaria potrebbero aumentare, nel periodo 2000-2050, da 0.7 a 2.3 punti del PIL.

L'incremento degli effettivi di questo gruppo d'età comporterà quindi nuove domande di assunzione delle spese di cure di lunga durata.

Di fronte a queste esigenze, dovranno evolversi le strutture sanitarie, le modalità di finanziamento e l'organizzazione dell'offerta. Occorrerà, in particolare, supplire al maggiore bisogno di personale qualificato, poiché le strutture familiari più ridotte e instabili permettono sempre meno di contare sulla tenuta delle reti familiari di solidarietà.

L'evoluzione delle tecnologie mediche (terapie genetiche, coltura d'organi, nuovi medicinali, ecc.) offre ai pazienti vantaggi come la riduzione dei rischi patologici o il trattamento preventivo. Queste innovazioni hanno però un costo elevato e sollevano il problema della sostenibilità del finanziamento. In un contesto di controllo delle spese, ciò richiede lo sviluppo di meccanismi di valutazione chiari, trasparenti ed efficaci, perché soltanto questi possono garantire l'accesso a un maggior numero di pazienti ai nuovi prodotti o terapie. In realtà, le ultime stime sembrerebbero dimostrare un minore impatto economico, visto ad esempio che gli ultimi 2 anni di vita prima della morte (siano essi calcolati all'età di 8 anni o di 80) assorbono

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Massimo Fini Direttore Scientifico IRCCS San Raffaele Pisana,
Via della Pisana 235, 00163 Roma
e-mail: massimo.fini@sanraffaele.it

meno del 25% della spesa sanitaria. In altre parole, gli anziani vivono più a lungo in stato di benessere.

GLI ENTI REGOLATORI

Sebbene l'organizzazione dei sistemi sanitari, le loro modalità di finanziamento (rapporto finanziamento pubblico/privato) e la pianificazione dell'offerta di assistenza in funzione dei bisogni della popolazione rientrano nella competenza degli Stati Membri, questa viene tuttavia esercitata sempre più in un quadro generale, su cui incidono numerose politiche comunitarie (ricerca, politica della sanità pubblica, libera circolazione delle persone e dei servizi, sostenibilità delle finanze pubbliche). Proprio al fine di promuovere l'armonizzazione nell'offerta sanitaria europea, che si basi su regole condivise, gli Stati Membri si sono dotati di enti sopranazionali, che sovrintendono i diversi processi di cura, primo tra i quali quello della terapia farmacologica. A partire dalla costituzione del sistema di approvazione dei medicinali dell'Unione Europea nel 1995, EMA (European Medicines Evaluation Agency), ora EMA (European Medicines Agency) sono stati fatti progressi significativi nell'unificare e migliorare le pratiche regolatorie e nella razionalizzazione del percorso necessario per rendere disponibili i farmaci all'impiego nella clinica sulla base di procedure basate sull'evidenza. Attraverso l'EMA, che sovrintende a una serie di procedure regolatorie, gli Stati Membri contribuiscono in vario modo al sostegno di un network regolatorio, con la designazione di esperti che preparano dossier individuali, e interagendo con le società scientifiche che promuovono linee guida o programmi di *shared information*¹.

Recentemente proprio l'EMA ha pubblicato il suo piano strategico sino al 2015², con lo scopo di consolidare il network europeo e migliorare l'accesso del paziente alle cure, attraverso l'innovazione terapeutica. Esso descrive tre settori prioritari per il lavoro dell'Agenzia:

1. *Affrontare esigenze di sanità pubblica:*
 - a. stimolare lo sviluppo di farmaci per le aree di esigenze mediche non soddisfatte, le malattie trascurate e le malattie rare, e per tutti i tipi di medicinali per uso veterinario;
 - b. facilitare nuovi approcci allo sviluppo della medicina;
 - c. applicare un approccio proattivo ai trattamenti in sanità laddove sono implicati farmaci.
2. *Facilitare l'accesso ai farmaci:*
 - a. affrontare l'alto tasso di abbandono durante il processo di sviluppo dei farmaci;
 - b. rafforzare il modello di valutazione sul rapporto rischio/beneficio;
 - c. continuare a migliorare la qualità, la coerenza normativa e scientifica dei risultati basati sull'evidenza.
3. *Ottimizzare l'uso sicuro e razionale dei farmaci:*
 - a. rafforzare la base di conoscenze in fase successiva all'autorizzazione per permettere una migliore regolamentazione del processo decisionale;
 - b. migliorare la sicurezza dei pazienti, evitando rischi inutili a causa dell'uso di farmaci;
 - c. diventare un punto di riferimento per informazioni sui medicinali valutati dall'agenzia;
 - d. migliorare il processo decisionale, tenendo conto dell'esperienza del paziente.

Un fattore critico per il successo dell'Agenzia è stata la messa a disposizione, da parte degli Stati Membri, di ricercatori scientifici di alta qualità per la valutazione e la vigilanza dei medicinali. Questa disponibilità di persone altamente qualificate, coordinate dall'Agenzia, è una delle caratteristiche degli enti regolatori di rete UE, concetto tra l'altro unico nel mondo.

Un'altra caratteristica di questa rete è la piattaforma fornita dall'Agenzia per il coordinamento delle attività a livello UE (ad es. nel campo del riconoscimento reciproco del farmaco e per taluni aspetti anche della sperimentazione clinica).

Una delle caratteristiche principali dell'Agenzia è stata, sin dalla sua fondazione, l'interazione con le parti interessate l'interazione e il dialogo con l'industria farmaceutica. Mentre questo dialogo, inizialmente, si era concentrato sui farmaci innovativi, negli ultimi anni sono stati presi in considerazione anche i farmaci generici.

Un ulteriore elemento di crescente importanza è il coinvolgimento e la partecipazione dei rappresentanti della società civile (pazienti, consumatori, utenti e operatori del sistema sanitario) alle attività dell'Agenzia, sia in qualità di esperti in ambito terapeutico, sia come persone in rappresentanza delle rispettive associazioni, riconoscendo il valore aggiunto dei pazienti e dei consumatori, in quanto arricchiscono le decisioni normative integrandole con il punto di vista di coloro che sono direttamente interessati da decisioni regolatorie. Inoltre, poiché l'Agenzia sta aumentando la sua sfera di interesse, la gamma dei propri *stakeholder* si estenderà a ulteriori rami del settore farmaceutico, come la catena di distribuzione e il campo dei dispositivi medici e diagnostici.

Come evidenziato nel Libro Bianco della Commissione Europea³, diverse sono le sfide per la salute pubblica che richiedono un nuovo approccio strategico. Esse riguardano in primo luogo le variazioni demografiche, tra cui l'invecchiamento della popolazione, che rappresenta uno dei problemi emergenti in ambito sanitario. Il documento di implementazione della *Road Map 2015* di EMA⁴ segnala tra le tre priorità assolute, nello sviluppo farmacologico in ambito umano, attività specifiche dirette alla popolazione anziana (Figura 1).

Il processo è stato avviato nel 2006, quando l'EMA ha fornito un parere sull'adeguatezza delle istruzioni dei prodotti medicinali per gli anziani. Nel 2011, il Comitato dell'Agenzia per i medicinali ad uso umano ha adottato la strategia EMA sui farmaci geriatrici, concentrando il proprio impegno a migliorare la comprensione sul migliore modo di valutare il rapporto beneficio-rischio dei farmaci in pazienti anziani.

Questi sono i principali utilizzatori di farmaci e non una minoranza o una particolare fetta della popolazione (a differenza quella pediatrica). Pertanto, i quadri legislativi e regolamentari dovrebbero essere concepiti in modo da assicurare che l'uso di farmaci di recente approvazione sia supportata per ogni tipo di popolazione da sufficienti dati sul rapporto rischio/beneficio. In altre parole, l'estrapolazione nella pratica quotidiana dei risultati di trial condotti in contesti perfetti, su una popolazione ben definita, deve essere frutto di più approfondite valutazioni. Uno dei problemi cogenti è, ad esempio, la non adeguata conoscenza della risposta o della tolleranza alla stragrande maggioranza dei trattamenti in una popolazione con più di 65 anni e pressoché totale ignoranza al di sopra degli 80 anni.

L'analisi dei dati presentati a sostegno delle recenti richieste di indicazioni per nuovi farmaci dimostra che l'attuale contesto normativo permette di verificare il rapporto di cui sopra in pazienti relativamente anziani, mentre sappiamo che i veri uti-

RUOLO DEGLI ENTI REGOLATORI NELL'ASSISTENZA AGLI ANZIANI

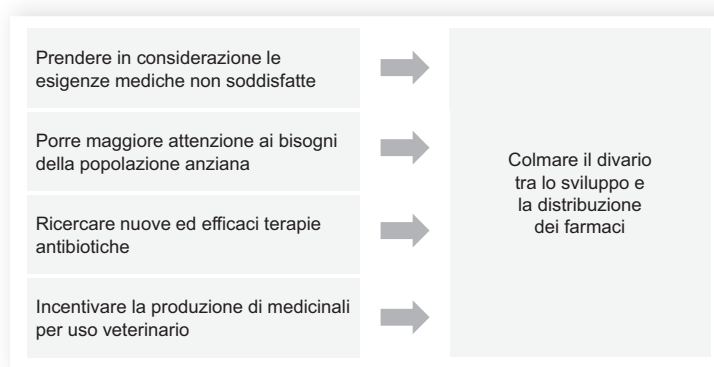


Figura 1. Priorità per soddisfare bisogni terapeutici emergenti nella popolazione europea.

lizzatori sono molto più anziani (Figura 2)⁵. I pazienti ultra75enni presentano spesso un quadro complesso determinato da condizioni coesistenti, comorbidità e fragilità: si tratta della parte di popolazione con maggiore crescita demografica, ma sottorappresentata nelle sperimentazioni cliniche, soprattutto considerato il loro enorme uso di farmaci. Questo squilibrio renderà sempre più difficile e potenzialmente inadeguata l'estrapolazione di dati da questi pazienti.

Gli studi clinici condotti più recentemente sono meno propensi a fissare limiti di età come è stato fino a pochi decenni fa, ma tale miglioramento deve tenere conto della rapidità con cui oggi invecchia la popolazione e non continuare a definire criteri di esclusione basati su condizioni coesistenti che, oggi-giorno, rappresentano lo scenario clinico reale. È necessario, quindi, che vengano fatti sforzi correttivi per assicurare che una significativa rappresentanza della popolazione che comprenda l'intera fascia di età di riferimento, sia studiata nella fase di pre-autorizzazione, in accordo con le linee guida internazionali.

L'età cronologica di per sé non è sufficiente alla caratterizzazione della popolazione arruolata in uno studio clinico. La fragilità è un indicatore di risultati clinici e la sua riduzione dà benefici sia al singolo individuo che alla società. L'EMA sta esplorando la possibilità di raggiungere un consenso sulla definizione di fragilità e sugli strumenti per valutarla, che potreb-

bero essere usati nella ricerca clinica e per guidare decisioni terapeutiche.

Ecco perché non dovrebbe essere un ulteriore criterio di esclusione l'uso di farmaci comunemente prescritti per curare comorbidità presenti in pazienti affetti da patologia oggetto degli studi clinici.

Non deve essere sottovalutato il fatto che, al di là dell'adozione di criteri di inclusione ed esclusione troppo stringenti, gli stessi ricercatori, così come i comitati etici possano fungere da barriera all'ingresso nello studio della popolazione reale, creando una selezione, che consente di arruolare solo una parte poco rappresentativa della popolazione clinica. Infatti, è noto che si tende ad escludere i pazienti molto anziani e con comorbidità. Un'ipotesi di lavoro potrebbe essere quella di raccogliere i dati di questi pazienti durante il periodo che precede la commercializzazione del farmaco. Così come, mancando spesso linee guida appropriate, dovrebbe essere compito dell'ente regolatore, specificare le indicazioni sulle aspettative riguardanti questi pazienti.

L'acquisizione di dati rilevanti per spiegare il rapporto rischio/beneficio nella popolazione presa in considerazione richiede molto più del semplice bilanciamento del numero di pazienti.

A seconda del profilo del farmaco e del target di popolazione, gli sperimentatori dovranno affrontare una curva di apprendimento riguardo all'acquisizione dei dati e alla modulazione del rischio in pazienti che potrebbero essere suscettibili di eventi avversi come pazienti fragili o con politerapia, al fine di assicurare che i bisogni e le esigenze dei più anziani siano presi in adeguata ed appropriata considerazione. Dovrebbero essere effettuati studi di farmacocinetica specifici per la popolazione dei molto anziani, favorendo adeguate prescrizioni. La modellistica e la simulazione possono offrire utili strumenti per valutare qualitativamente le differenze di farmacocinetica e farmacodinamica, consigliando dosaggi e identificando i pazienti a rischio.

A seconda della fragilità e dello stato di disabilità del paziente, le scelte e le cure possono variare; inoltre, diverso è il paziente, diversa la valutazione rischio/beneficio: ad esempio, eventi avversi come le vertigini che aumentano il rischio di cadute, hanno enorme importanza nella popolazione geriatrica. Il disegno di uno studio clinico dovrebbe avere obiettivi adeguati per l'età dei pazienti: ecco perché per i più anziani, endpoint funzionali sono di grande importanza, portando tra l'altro anche a una riduzione dei costi per il sistema sanitario.

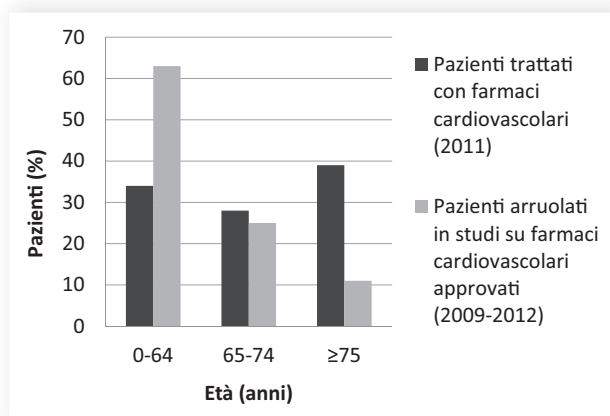


Figura 2. Percentuale di pazienti trattati con farmaci cardiovascolari rispetto alla percentuale di quelli arruolati in trial regolativi, per gruppo di età. Modificata da Cerreta et al.⁵.

Formulazioni e confezioni inadeguate possono contribuire alla scarsa compliance terapeutica, ad errori con scambio di medicinali, con problemi di sicurezza ed efficacia, così come, al contrario la semplificazione della parte burocratica (ad es., ricetta o sua ripetibilità), il controllo stretto del dosaggio ottimale e la disponibilità di polipillola, potrebbero essere elementi facilitanti. I protocolli dovrebbero anche essere progettati per valutare la capacità dei pazienti di gestire autonomamente i propri farmaci. Gli enti regolatori dovrebbero, inoltre, implementare l'uso di tecnologie non farmacologiche, come quelle per monitorare l'aderenza terapeutica o l'insorgenza di eventuali segni clinici.

È altrettanto importante dare adeguate informazioni sia ai pazienti che ai medici, cosa non possibile se non disponiamo di dati adeguati o se questi non sono riportati in modo adeguato nei file di sviluppo di un farmaco. Maggiore deve essere l'attenzione al foglietto illustrativo, il documento normativo maggiormente utilizzato dal pubblico, la cui funzione deve andare ben al di là dell'indicazione sulla modalità di assunzione del farmaco, sull'aggiustamento posologico in campo geriatrico, o sulla sua interazione con altri farmaci.

CONCLUSIONI

Compito degli enti regolatori sarà, quindi, la gestione di nuovi modelli di percorso per lo sviluppo e l'utilizzo del farmaco, sovrintendendo alle fasi precedenti e a quelle successive alla sua commercializzazione.

La distribuzione dell'età dei pazienti nei trial deve essere riferita e rappresentare quella per cui è richiesta la commercializzazione dei farmaci. Sono necessari anche studi post-commercializzazione, per consolidare la conoscenza riguardante i maggiori rischi delle sottopopolazioni. Gli enti regolatori dovrebbero ottimizzare l'uso degli strumenti della farmacovigilanza per rafforzare la strategia della fase successiva all'autorizzazione e ridurre così prevedibili danni.

Una volta che un prodotto è sul mercato, potrebbero emergere nuovi "alert" sulla sicurezza. Le segnalazioni spontanee di reazioni avverse dovrebbero essere maggiormente prese in

considerazione e utilizzate per identificare i modelli di interazione farmaco-farmaco e farmaco-malattia non rilevati prima dell'autorizzazione. Dovrebbe essere incoraggiata la raccolta di dati da tutte le fonti possibili, dato che le reazioni avverse nelle popolazioni anziane sono in genere sottovalutate.

Gli enti regolatori devono assicurarsi che lo sviluppo e la valutazione dei farmaci tengano presente il cambiamento demografico globale, in modo che farmaci sicuri ed efficaci possano raggiungere i pazienti che ne sono gli utilizzatori finali.

RIASSUNTO

La popolazione ultra65enne in generale, e quella ultra75enne ancora di più, sta crescendo più rapidamente di quella di ogni altro gruppo di età, per l'effetto combinato di un'aumentata aspettativa di vita e di una riduzione del tasso di fertilità. Sebbene l'invecchiamento della popolazione sia un indicatore del successo di strategie di salute pubblica, esso impone anche un ripensamento sulle modalità di implementazione delle politiche sanitarie, che richiedono un nuovo approccio strategico. Tenendo in considerazione i risultati raggiunti in quest'area, gli enti regolatori dovrebbero compiere ulteriori sforzi per assicurare che le necessità e le caratteristiche peculiari della popolazione anziana siano tenuti nella giusta considerazione nel corso dello sviluppo e della valutazione di nuovi farmaci, per migliorare la nostra comprensione dei metodi migliori di valutazione del rapporto rischio-beneficio derivante dalla loro utilizzazione nei pazienti più anziani. Il personale sanitario dovrebbe essere rassicurato del fatto che l'utilizzazione dei nuovi farmaci in quella popolazione di riferimento è sostenuta da robuste evidenze sul rapporto rischio-efficacia. Una popolazione realmente rappresentativa dovrebbe comprendere l'intero range di età negli studi di pre-autorizzazione. Un'ulteriore necessità è rappresentata dal miglioramento delle informazioni a disposizione dei pazienti e dei prescrittori, per promuovere un'utilizzazione più sicura dei farmaci. Durante lo sviluppo dei farmaci un dialogo costante con gli enti regolatori dovrebbe essere mantenuto, per assicurare che i bisogni della popolazione anziana siano tenuti nella giusta considerazione. La raccolta di dati da tutte le possibili fonti dovrebbe essere ottimizzata, al fine di ridurre la ridotta registrazione di eventi avversi nella popolazione anziana.

Parole chiave. Anziani; Enti regolatori; Farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Hoebert JM, Irs A, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG. Future of the European Union regulatory network in the context of the uptake of new medicines. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Oct 8 [Epub ahead of print].
2. European Medicines Agency. The European Medicines Agency Road Map to 2015: The Agency's Contribution to Science, Medicines, Health. London, 2010. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500067952.pdf [accessed January 30, 2013].
3. Commission of the European Communities. White Paper: Together for Health: a strategic approach for the EU 2008-2013. Brussels, 2007. http://ec.europa.eu/health-eu/doc/whitepaper_en.pdf [accessed January 30, 2013].
4. European Medicines Agency. Implementing the European Medicines Agency's Road Map to 2015: The Agency's contribution to Science, Medicines, Health. "From Vision to Reality". London, 2011. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/10/WC500115960.pdf [accessed January 30, 2013].
5. Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population - the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy. *N Engl J Med* 2012;367:1972-4.