

Tendenze

nuove

n. 1 - 2014

Materiali di lavoro
su sanità e salute
della Fondazione
Smith Kline

**I Patient-Reported Outcomes (PROs):
uno strumento per accrescere la centralità
del paziente nella ricerca clinica
e nel percorso di cura**

**L'attenzione ai diritti del paziente:
una strada irrinunciabile**

**Il valore della qualità di vita
e della percezione del malato:
l'esperienza dell'oncologo clinico**

**I PROs in oncologia: dall'esperienza
alla letteratura scientifica, le indicazioni
per un corretto impiego dello strumento**

**Le parole del Market Access:
un'applicazione di Word Clouding**

Tendenze nuove

Rivista semestrale online

Issn: 2239-2378

Direttore Editoriale

Gian Franco Gensini

Direttore Responsabile

Anna Lisa Nicelli

Redazione

Maurizio Bassi, Federico Mereta, Eliana Nobili

Direzione e Redazione

Fondazione Smith Kline

Via A. Fleming, 2 37135 Verona - Italia

Tel-Fax ++39 045505199 - 335 477194

www.fsk.it - info@fsk.it

Fondazione Smith Kline

<http://www.fsk.it/>

Personalità giuridica riconosciuta

(D.P.R. 917 del 9. 9. 1982)

Registrazione al Tribunale di Bologna

numero 7150 del 14-08-2001

Per le opere presenti in questo sito si sono assolti
gli obblighi dalla normativa sul diritto d'autore

http://www.mulino.it/legale/dl72_04.htm

e sui diritti connessi

<http://www.tendenzenueve.mulino.it/main/info>

Per collaborare alla rivista

Di norma, a "Tendenze nuove" si collabora
su invito del Comitato di direzione.

Per segnalare la propria disponibilità,
scrivere a info@fsk.it

Editore

Passoni Editore srl

Via Boscovich 61, 20124 Milano

Tel. (+39) 02 2022941 - Fax (+39) 02 202294333

info@passonieditore.it

Tendenze *nuove*

n° 1 anno 2014

Indice

Monografia: I Patient-Reported Outcomes (PROs) in oncologia

- Editoriale
- Prefazione: Il paziente al centro della strategia di AIOM
Giordano Beretta; Consigliere Nazionale AIOM
- I Patient-Reported Outcomes (PROs):
uno strumento per accrescere la centralità del paziente
nella ricerca clinica e nel percorso di cura
*Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato
in Oncologia (FAVO)*
Avv. Elisabetta Iannelli, Segretario Generale FAVO;
Dott. Pierpaolo Betteto, Consigliere Direttivo Nazionale FAVO
- L'attenzione ai diritti del paziente: una strada irrinunciabile
Raffaella Ronchetta, Silvia Novello (WALCE Onlus)
- Il valore della qualità di vita e della percezione del malato:
l'esperienza dell'oncologo clinico
Camillo Porta, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

- I PROs in oncologia: dall'esperienza alla letteratura scientifica, le indicazioni per un corretto impiego dello strumento
Francesco Perrone
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale di Napoli
- Patient-reported outcomes (PROs): la visione di FDA ed EMA nel processo di registrazione del farmaco
F. Arpinelli, Fondazione Smith-Kline, Verona

Focus

- Le parole del Market Access: un'applicazione di Word Clouding
Rosa Falotico, Paolo Mariani
Università degli Studi Milano Bicocca.

Tendenze *nuove* si rinnova

Dopo tre anni di lavoro e di impegno per realizzare la Rivista online, circostanza imposta dalle nuove modalità di presentazione editoriale, Tendenze cambia ancora nella speranza di continuare ad essere un punto di riferimento culturale per quanti -operatori sanitari, pianificatori, decisori ma soprattutto utenti- hanno a cuore il destino del Servizio Sanitario Nazionale e delle sue articolazioni regionali.

Il nostro impegno sarà ancora più forte per offrire una rivista che continui ad essere utile per chi ha responsabilità nella Sanità ai più diversi livelli e sia allo stesso tempo occasione di dibattito e di progresso culturale. Questo nuovo mutamento editoriale coincide con un momento di notevole vivacità del mondo sanitario, caratterizzato da vecchi e nuovi problemi che devono essere affrontati e gestiti, in un quadro politico in grande e rapida evoluzione ma tutt'altro che definito e stabile.

Gli esempi sono diversi: si sta concertando il nuovo “Patto per la Salute” che speriamo possa dare una qualche certezza programmatica per la qualità dei servizi erogati ed economica nelle dimensioni del finanziamento e nei criteri di riparto regionale. Allo stesso modo diventano sempre più cruciali ruoli ed assetti sia istituzionali (la Conferenza Stato-Regioni, in rapporto alla riforma del Senato, la Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome, di conseguenza...) che delle Agenzie: Agenas e Aifa innanzitutto, ma anche il possibile commissariamento dell'ISS lascia strascichi inquieti, così come la sostanziale subalternità del Ministero della Salute al MEF, che dovrebbe essere superata per porre al centro del sistema il concetto della Sanità come motore di sviluppo e non solo come centro di costo. Tendenze seguirà con attenzione il dibattito su questi temi con la consueta passione e imparzialità, continuando ad offrire, così come la Fondazione Smith Kline nel suo complesso, la funzione di luogo terzo dove poter sviluppare un confronto aperto, franco e sereno su argomenti così delicati e sensibili per tutti i cittadini.

Venendo alla Rivista, nel 2014 il primo numero di Tendenze *nuove* è dedicato ad alcune riflessioni nel campo dei Patient Reported Outcomes (PROs) in oncologia scaturite da un Workshop che la Fondazione ha orga-

nizzato nello scorso ottobre 2013 e che ha prodotto alcune decisioni programmatiche che saranno sviluppate nei prossimi mesi e di cui si darà puntualmente conto, a dimostrazione di come la Rivista e la Fondazione vogliono essere innanzitutto vicine ai pazienti e agli operatori che ne curano la salute.

Vogliamo a questo proposito ringraziare quanti hanno contribuito ad animare il dibattito da cui deriva il numero 1-2014 ed in particolare coloro che hanno partecipato al Workshop di Milano, 10 ottobre 2013:

- **Fabio Arpinelli** - Fondazione Smith Kline
- **Michela Bagnalasta** - Fondazione Smith Kline
- **Pierpaolo Betteto** - Associazione Angolo e componente direttivo FAVO
- **Fabio Calabrò** - Ospedale San Camillo-Forlanini (Roma)
- **Paolo Casali** - Istituto Nazionale dei Tumori (Milano)
- **Vanna Chiarion-Sileni** - Istituto Oncologico Veneto (Padova)
- **Enrico Cortesi** - Policlinico Umberto I (Roma)
- **Elisabetta Iannelli** - Segretario Generale FAVO (Roma)
- **Paolo Marchetti** - Ospedale S. Andrea (Roma)
- **Silvia Novello** - UniTo; AOU San Luigi (Orbassano) e WALCE onlus
- **Rodolfo Passalacqua** - Ospedale di Cremona
- **Francesco Perrone** - Istituto Tumori Pascale (Napoli)
- **Camillo Porta** - IRCCS San Matteo (Pavia)
- **Giuseppe Procopio** - Istituto Nazionale Tumori (Milano)

Un ringraziamento davvero particolare ad AIOM che ha patrocinato l'evento, al suo Presidente Stefano Cascinu che è stato vicino a questa iniziativa e a Gaetano Beretta, che ha partecipato con attenzione ai lavori in Aula.

Il fascicolo, infine, si conclude con un "focus" dedicato a una ricerca sulle nuove necessità di accesso al mercato farmaceutico, sia dal punto di una corretta informazione scientifica che dal punto di vista della accessibilità all'innovazione terapeutica.

Partendo da queste scelte e da questi approcci, Tendenze - assieme alla Fondazione Smith Kline - riafferma di conseguenza, la propria scelta strategica di servizio alle dinamiche che accompagnano un sistema in costante e rapida evoluzione. La complessità che è alla base della continua variabilità deve trovare punti avanzati di equilibrio, a partire dalle condizioni di bisogno e fragilità dei cittadini utenti dei servizi di protezione della salute.

Il Direttore Responsabile

“PROs in Oncologia”

Prefazione

Il paziente al centro della strategia di AIOM

La partecipazione al workshop sui PROs (Patient-Reported Outcomes) in Oncologia ha rappresentato un importante momento di crescita culturale nell’ambito della valutazione dei percorsi di sviluppo, registrazione e impiego dei presidi terapeutici e, in particolare, dei nuovi farmaci.

La prima considerazione che mi sento di fare è la necessità di una maggiore diffusione dei concetti espressi nella riunione a partire dall’educazione dei clinici a questi aspetti.

La maggior parte dei clinici ha scarsa conoscenza di queste problematiche nella fase di sviluppo dei farmaci, anche se, nella realtà, è a contatto tutti i giorni, nella normale pratica clinica, con quanto riportato dai pazienti in termini di tolleranza al trattamento e della richiesta di preservare una corretta qualità di vita a fronte dei possibili benefici di una terapia.

Il termine PROs è un termine per lo più sconosciuto. Al momento dell’invito a questi lavori il mio primo pensiero è stato “cosa sono i PROs, e dove sono i CONs”. Mi rendo conto che questo potrebbe anche essere un mio limite culturale ma ritengo però che la maggior parte dei colleghi oncologi non associ, con immediatezza, il termine PROs alle sensazioni dei pazienti e alle loro reazioni agli effetti dei trattamenti.

Il primo problema è quindi di semantica. Occorre diffondere il significato di PROs affinché venga correttamente interpretato quando riportato nella letteratura.

La seconda considerazione riguarda il rapporto tra le informazioni raccolte normalmente dai clinici e quanto realmente sperimen-

tato dai pazienti. Spesso il clinico è orientato a riferirsi a risultati oggettivi, sia in termini di beneficio sia in termini di effetti collaterali. Il vissuto del paziente può invece essere differente, riportando anche modificazioni dello stato psicologico che influiscono sulla tollerabilità al trattamento.

Da diversi anni ci siamo abituati a considerare, soprattutto nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, elementi di qualità della vita raccolti attraverso questionari validati, su cui, però, molti di noi conservano perplessità ritenendo tali strumenti troppo influenzati da uno stato d'animo puntiforme del paziente. Conosciamo tutti che la rilevazione della qualità della vita effettuata in uno stesso paziente in momenti diversi possa risultare influenzata da eventi esterni. Un paziente che abbia appena ricevuto una comunicazione di risultato favorevole o sfavorevole riporterà diversamente i propri stati d'animo e anche il proprio "sentire" in termine di stanchezza, stato di depressione, ecc., rispetto a quanto avrebbe riportato prima di conoscere il risultato del trattamento che sta effettuando. Questo limite di rilevazione ci ha sempre portato a sottostimare il ruolo del riferito dal paziente rispetto a quello che riteniamo, a volte a torto, come importante, vale a dire gli endpoints tradizionali di intervallo libero da progressione e di sopravvivenza e il grado di tossicità obiettivabile. La recente disponibilità di farmaci a bersaglio molecolare ci ha però insegnato che una tossicità di grado 3 limitata nel tempo possa essere meglio tollerata di una tossicità di grado 1 di tipo cronico, proprio a causa di un differente impatto sulla qualità della vita del paziente. Abbiamo conosciuto come tossicità assolutamente non preoccupanti dal punto di vista clinico, ad esempio la tossicità cutanea, possano essere meno tollerate di tossicità a rischio della vita quali la neutropenia febbrile, la tossicità renale, ecc. Si rende quindi necessario un cambio di impostazione nella valutazione della efficacia e tollerabilità globale del trattamento che prenda maggiormente in considerazione il vissuto dei pazienti.

La terza considerazione riguarda il ruolo che i PROs dovrebbero avere nella fase iniziale di sviluppo delle molecole. Già dal 2006 la FDA ha rilasciato delle linee guida per l'impiego dei PROs nella fase di registrazione, ma a questo non è corrisposto un adeguato aumento della loro diffusione. La considerazione delle aziende produttrici nei confronti di questi sistemi di misura è comunque stata molto superiore a quanto ci si potrebbe aspettare e i PROs vengono valutati nelle fasi ini-

ziali delle sperimentazioni. Ciò è però ancora limitato in campo oncologico, dove solo recentemente si stanno implementando sistemi validati di misurazione di quanto riferito dal paziente.

Al workshop erano presenti, oltre ad AIOM e ai clinici esperti in questo argomento, alcune associazioni di pazienti e in particolare FAVO. AIOM ritiene che la collaborazione con le associazioni dei pazienti debba divenire sempre più continuativa e abbracciare tutti gli aspetti della fase di cura e di tutto il vissuto della malattia. Il compito di una società scientifica è infatti quello di collaborare con tutte le associazioni di pazienti al fine di diffondere cultura nei clinici, nei pazienti e nella società civile. Pertanto l'idea di recepire, tradurre in lingua italiana e validare i “PRO-CTC AEs” di alcune sperimentazioni internazionali quale strumento per meglio misurare il vissuto del paziente non può che trovarci concordi e siamo pertanto più che disposti a cercare di ottenere questo risultato attraverso una collaborazione tra AIOM, FAVO e Fondazione Smith Kline. Ovviamente la diffusione di tale strumento potrà avvenire dapprima solo per i protocolli di ricerca, ma potrà essere lo stimolo per una maggiore attenzione a queste problematiche anche nella normale pratica clinica.

I Patient-Reported Outcomes (PROs): uno strumento per accrescere la centralità del paziente nella ricerca clinica e nel percorso di cura

I pazienti e i rappresentanti delle associazioni di volontariato in oncologia, quando per la prima volta hanno sentito parlare dei Patient-Reported Outcomes (PROs), hanno immediatamente intuito la portata innovativa di questo strumento di rilevazione, la cui definizione non è semplice né immediata. Una possibile traduzione, non strettamente letterale, di Patient-Reported Outcomes è “esiti/risultati riportati dal paziente”, volendosi intendere in questo modo “qualsiasi tipo di rilevazione sullo stato di salute che venga direttamente dal paziente”, sia che si riferisca alla qualità della vita in un’accezione multidimensionale sia che si tratti di una indicazione più circoscritta, che riguarda per esempio determinati sintomi o effetti collaterali di una terapia specifica.

Il punto centrale è che i PROs sono indicazioni provenienti direttamente dai pazienti senza l’intermediazione o l’interpretazione dei professionisti della salute o di altri soggetti diversi dal malato in prima persona.

I PROs possono riguardare sintomi, segnali, stato funzionale, percezioni, o altri aspetti della terapia come la praticità e la tollerabilità.

E’ importante che i questionari per la rilevazione dei PROs siano elaborati e validati con il contributo della rappresentanza dei pazienti sia per l’inserimento di contenuti ritenuti più rilevanti dal punto di vista del malato, sia per il migliore utilizzo di una terminologia comprensibile ai non addetti ai lavori.

Le indicazioni contenute nei PROs sono di fondamentale importanza perché danno la misura di ciò che è maggiormente rilevante per il benessere dei pazienti riguardo al loro stato di salute e alla gestione delle terapie.

Si tratta, in buona sostanza, di dati, informazioni, segnalazioni, preferenze, suggerimenti dati dai pazienti per i pazienti senza alcun filtro che ne snaturerebbe la veridicità.

Ogni malato certamente ha una personalissima percezione della propria malattia, dei sintomi, degli effetti collaterali, dell'importanza della qualità di vita o della quantità di vita e tutti questi elementi possono variare, anche notevolmente, a seconda di molte variabili: condizioni sociali e familiari, età, stato di salute psicofisica complessiva, gravità e stadio della patologia, pesantezza degli effetti collaterali su quel determinato paziente e così via. Ma non solo: lo stesso paziente in diverse fasi della sua malattia o della sua vita potrebbe dare maggiore o minore rilevanza agli effetti collaterali, ad esempio, o alla necessità di sopravvivenza a lungo o medio termine.

Ogni informazione data da ciascun singolo paziente mediante i PROs non può essere sostituita da ciò che riporta il curante che esamina la situazione dall'esterno senza avere una percezione diretta di ciò che prova il paziente. Il giudizio clinico, naturalmente, è imprescindibile per la cura del paziente, ma non può e non deve essere confuso con il vissuto della persona malata.

Le informazioni oggettive (del medico) e soggettive (del paziente) si possono e si devono integrare e completare vicendevolmente sia nella fase di cura che nel caso, eventuale, di partecipazione a uno studio clinico.

Durante la cura il PROs è utile per valutare l'opportunità di personalizzazione del programma terapeutico individuale; nella ricerca clinica, invece, la rilevazione dei PROs può suggerire od orientare gli studi verso terapie più accettabili per i malati.

I PROs possono essere rilevanti anche nel processo di realizzazione e di valutazione dei prodotti farmaceutici, poiché contengono le indicazioni fornite dai pazienti ai quali i prodotti terapeutici sono direttamente destinati. Già da qualche anno la FDA ha pubblicato una guida sull'utilizzo dei PROs come strumento di accreditamento delle dichiarazioni stampate nelle etichette dei prodotti medici e farmaceutici (*Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. Food and Drug Administration, 2006). L'agenzia americana, infatti, avendo ritenuto i PROs un ottimo strumento, ne ha regolamentato diverse modalità di utilizzo: elaborazione, verifica e modifica degli strumenti di raccolta delle informazioni oltre che valutazione dei dati in essi contenuti.

Per poter utilizzare le informazioni contenute nei PROs è necessario elaborare i dati in modo da renderli scientificamente misurabili e catalogabili, cosa non facile trattandosi di dati soggettivi.

Il National Cancer Institute statunitense ha realizzato un progetto per validare uno strumento di rilevazione denominato PRO-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE). L'obiettivo del progetto PRO-CTCAE è quello di utilizzare metodi scientifici rigorosi per creare un sistema utilizzabile dai pazienti per la segnalazione di eventi avversi negli studi clinici sul cancro. Il sistema genera dati utili per i ricercatori, gli enti regolatori, i medici e, naturalmente, i pazienti.

I malati oncologici italiani certamente potrebbero beneficiare di un analogo strumento di rilevazione e misurazione dei dati da essi stessi evidenziati con i PROs. Sarebbe quindi un grande vantaggio l'importazione e l'adattamento dei PRO-CTCAE alla nostra realtà nazionale per il progresso scientifico di una medicina sempre più *patient-centred*.

L'attenzione ai diritti del paziente: una strada irrinunciabile

L'articolo VIII della Carta dei Diritti di Parigi contro il Cancro afferma: "Migliorare la qualità della vita dei pazienti è un obiettivo di primaria importanza nella lotta contro il cancro. Sia il peso fisico che quello emotivo di questa malattia possono avere una forte incidenza sul paziente e chi gli sta vicino, e sono inoltre spesso accompagnati dagli effetti collaterali del trattamento. Poiché i risultati al trattamento possono essere influenzati dallo stato generale del benessere sia mentale che fisico del paziente, il mantenimento della qualità della vita, compresi i meccanismi fisici, psicologici e sociali, dovrebbe costituire una priorità medica quanto umanitaria".

Questo documento ricorda quali siano i diritti dei pazienti oncologici: il diritto a ricevere cure di qualità in maniera omogenea in tutte le strutture ospedaliere e avere accesso, in ogni caso, alla migliore terapia disponibile. Ricorda anche il diritto a migliorare la qualità di vita, cercando di alleviare i disagi fisici, psicologici e sociali causati dalla malattia e dalle cure a cui il paziente si deve necessariamente sottoporre.

I pazienti dovrebbero essere sempre più coinvolti nelle scelte terapeutiche che li riguardano: i loro vissuti e le loro reazioni agli effetti dei trattamenti, il modo in cui questi modificano e alterano la qualità di vita dovrebbero diventare sempre più una guida nella valutazione delle terapie oncologiche, sia in fase di scelta della cura che in fase di sviluppo dei farmaci. Ovviamente questo comporta un'attenzione estrema anche allo status sociale del paziente stesso, al suo livello di conoscenza e capacità di comprensione.

Le strategie terapeutiche dovrebbero tenere presente, accanto ai dati legati alla sopravvivenza e alla tossicità di una cura, gli elementi che

misurano la qualità di vita del paziente. Non più, dunque, solo la valutazione dell'efficacia delle terapie in base alla risposta clinica, all'aumento della sopravvivenza o all'intervallo libero da malattia, ma un'indagine e una comprensione delle variabili soggettive legate all'emozionalità e al vissuto interiore del paziente, agli effetti collaterali e ai disagi legati ai trattamenti che affronta: variabili che andrebbero sempre considerate in un profilo di cura, che abbia come scopo non solo la salute fisica del malato, ma anche il suo benessere psichico e la sua dignità di essere umano.

Negli ultimi anni si sono sviluppati diversi strumenti di raccolta e valutazione dei PROs (Patient-Reported Outcomes), attraverso questionari rivolti ai pazienti; ma l'analisi dei risultati, la comprensione e la trasformazione degli esiti di studio in una migliore pratica clinica è ancora estremamente difficoltosa e non rientra nella gestione quotidiana.

Esistono due diversi tipi di PROs: specifici o generici. I primi, e ce ne sono migliaia, sono tarati su particolari sintomi e sull'impatto che la terapia esercita su funzioni specifiche dell'organismo. I generici considerano invece aspetti generali come la propria cura o la mobilità. Spesso nelle valutazioni vengono utilizzati entrambi: i primi hanno indubbiamente maggiore credibilità e validità, i secondi permettono invece la messa a confronto di diverse condizioni.

I PROs vanno poi distinti dalle "misure delle esperienze riportate dai pazienti" (PREMs) che si concentrano esclusivamente su aspetti legati all'umanità della cura nel momento in cui i pazienti affrontano la terapia.

Ma le variabili da prendere in considerazione nell'analisi dei vissuti dei pazienti sono svariate e l'interpretazione dei risultati rischia talvolta di essere discordante. Le risposte possono essere correlate a sensazioni soggettive, psicologiche e sociali.

Mentre le regole e le direttive che guidano la validazione di una determinata terapia sono incanalate in categorie rigide e definite, la rilevazione della qualità della vita, effettuata in uno stesso paziente in momenti diversi, è difficilmente classificabile con certezza, perché può risultare influenzata da eventi esterni. Risulta quindi difficile capire quali siano i parametri più importanti da tenere presenti.

Le domande aperte sono ancora molte. Cosa si intende per qualità di vita e quali i criteri giusti di misurazione per un malato? Quando la qualità di vita può diventare un fattore di scelta terapeutica? Quanta differenza di sopravvivenza ci deve essere, nella scelta di una terapia, perché

questa abbia un reale valore?

Come per le cure di base, anche per le valutazioni dei PROMs ci sarà bisogno di definire nuovi e innovativi metodi di raccolta delle informazioni, capaci di individuare le tre dimensioni che definiscono la qualità di una terapia: sicurezza, efficienza ed esperienza.

I PROMs principalmente trattano dell'efficienza della cura, ma aspetti come la sicurezza e l'esperienza, le altre due dimensioni che riguardano la qualità della vita, non devono essere trascurate. È noto che la poca sicurezza (complicazioni) ha effetti negativi sull'efficacia della cura. L'impatto dell'esperienza di medici e operatori sanitari sull'umanità della cura (dignità e rispetto) sta iniziando, poco per volta, ad essere presa in considerazione, ma richiede maggiori approfondimenti e indagini.

La raccolta e la valutazione dei PROs rappresenta quindi un'importante sfida per il futuro: una sfida che avvicina ancora di più il medico al paziente, che lo invita ad ascoltarlo, comprenderlo e, attraverso l'interpretazione e la comprensione del vissuto, dare vita ad una migliore strategia terapeutica. Strategia che in alcuni casi può non essere la migliore in termini di efficacia o sopravvivenza, ma può essere la migliore per quel paziente in quel determinato momento.

Tra i vari cambiamenti registratisi negli ultimi anni in oncologia toracica, vi è sicuramente l'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare (già in uso per altre patologie tumorali). Dato il loro meccanismo d'azione si è inizialmente ingenuamente pensato che potessero essere scevri da effetti collaterali, per rendersi poi rapidamente conto del fatto che si accompagnano invece a tossicità con la stessa frequenza (e a volte con la stessa intensità) dei farmaci citotossici. Molti di questi farmaci vengono somministrati per via orale e quindi assunti al domicilio e diventa ancora più importante che il paziente sia perfettamente e chiaramente informato rispetto ai possibili effetti collaterali e rispetto all'impatto che questi possono avere sulla vita quotidiana. WALCE Onlus ha recentemente condotto una survey (unica nel suo genere in questo contesto) a livello nazionale, che consisteva nella somministrazione puntuale di questionari rivolti al paziente e contemporaneamente al medico, specificatamente per quei tumori polmonari in stadio avanzato trattati con farmaci a bersaglio molecolare. La raccolta ha portato a dati interessanti, soprattutto ha evidenziato il diverso punto di vista fra paziente e medico nella presenza/assenza del disturbo, sulla sua intensità e sul suo incidere sulle attività di tutti i giorni.

Nella migliore gestione del paziente oncologico sicuramente l'informazione corretta ha un ruolo fondamentale e WALCE Onlus, come molte altre associazioni, si impegna a fornire dati comprensibili ai pazienti e scientificamente corretti, per poter meglio affrontare la malattia e le cure.

Bibliografia

- AAVV. Carta Europea dei Diritti del Malato di Cancro.
- Arpinelli F, Banfi F. The FDA guidance for industry on PROs: the point of view of a pharmaceutical company. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 85.
- Black N. Patient-reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ* 2013; 346: f167.
- Brennan DS, Singh KA, Spencer AJ, Roberts-Thomson KF. Positive and negative affect and oral health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 83.
- Novello S, Capelletto E, Cortinovis D, et al. Italian multicenter survey to evaluate the opinion of patients and their reference clinicians on the "tolerance" to targeted therapies already available for non-small cell lung cancer treatment in daily clinical practice. *Transl Lung Cancer Res* 2014; doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.10.
- Snyder CF, Aaronson NK. Use of patient-reported outcomes in clinical practice. *Lancet* 2009; 374: 369-70.

Il valore della qualità di vita e della percezione del malato: l'esperienza dell'oncologo clinico

Quando la qualità di vita diventa fattore di scelta terapeutica in oncologia? Ad oggi, la risposta più onesta che si può dare a questo quesito è: mai... o quasi.

Ma procediamo con ordine, e cerchiamo di capire come mai, al momento, non possiamo dare risposte alternative a questo quesito e come, invece, la situazione potrebbe modificarsi nel prossimo futuro.

Come oncologi, tendiamo a valutare gli esiti del nostro agire all'interno di categorie spesso molto rigide; in particolare, nel valutare l'efficacia dei nostri trattamenti, facciamo riferimento a determinanti il più delle volte inequivocabili, come nel caso della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), facilmente calcolabile e quindi estremamente oggettiva.

Per quanto, soprattutto nell'epoca dei farmaci a bersaglio molecolare, *end-points* alternativi all'OS (e spesso di essa surrogati) come *progression-free survival* (PFS) e, soprattutto, risposte obiettive, abbiano un po' perso in termini di riproducibilità e (soprattutto per quanto riguarda le risposte) anche di rilevanza pratica, quando affrontiamo *end-points* di efficacia, abbiamo solitamente pochi problemi; ci è chiaro cosa vogliamo sapere, come dobbiamo valutare questi *end-points* e cosa fare di tali informazioni nell'ambito del nostro programma terapeutico.

Le cose sono invece decisamente diverse, e meno oggettive, allorché si affrontano problematiche di tollerabilità.

Ad oggi, per valutare la *safety* di un trattamento oncologico, e quindi la sua tollerabilità per i nostri pazienti, ci siamo affidati o alla semplice reportistica analitica degli eventi avversi, reportistica che peraltro realizziamo noi come curanti, oppure a una valutazione estremamente indiretta come quella derivante dalla semplice conta delle modificazioni di

dosi e/o delle interruzioni di trattamento (elementi peraltro estremamente dipendenti dall'*expertise* del singolo medico, oltre che dalle caratteristiche del singolo paziente). Ed è abbastanza evidente come nessuna di queste valutazioni sia in grado di riflettere, in maniera sufficientemente adeguata, quella che è la reale esperienza del singolo paziente.

Se, per la valutazione della risposta, abbiamo dei criteri ben definiti come quelli RECIST, che, per quanto criticati e criticabili, per lo meno per gli studi clinici rappresentano dei punti fermi, per quanto riguarda la valutazione della tossicità il metodo standard è rappresentato dall'applicazione dei *Common Toxicity Criteria* del *National Cancer Institute* (NCI-CTC), criteri assolutamente descrittivi, il cui riconoscimento e la cui gradazione spettano, ancora una volta, al medico, e non al paziente (ovvero al diretto interessato).

Un altro aspetto da non sottovalutare è che, nell'applicazione dei NCI-CTC, in realtà noi andiamo a dare una valutazione di severità soltanto alla peggiore tossicità che ci viene riportata dal paziente, qualcosa che evidentemente non può che essere estremamente limitativo rispetto alla percezione complessiva del paziente di tutto il carico di eventi avversi, più o meno importanti, più o meno severi, più o meno di lunga durata, più o meno cronici, che un trattamento oncologico può indurre.

È pertanto evidente che, così come criticiamo i criteri di valutazione della risposta alle terapie antitumorali, non ci si possa oggi esimere dal criticare anche gli attuali criteri di valutazione delle tossicità, anche e soprattutto nei termini dell'affidabilità di tale valutazione, nonché dell'impatto complessivo di questi eventi avversi sulla vita e la quotidianità dei nostri pazienti.

Troppo spesso non ci rendiamo conto che, per un paziente, un singolo episodio di tossicità severa, ma di breve durata, ha spesso un impatto molto minore rispetto alla cronica persistenza di tossicità di grado inferiore, ovvero alla concomitanza di più tossicità di basso grado, ma che si vanno a sommare tra loro.

Proprio l'esperienza maturata con i farmaci a bersaglio molecolare ci sta gradualmente portando a capire quanto pesante possa essere per un paziente una serie di eventi avversi non particolarmente intensi di per sé, ma che si accumulano potenziandosi vicendevolmente e che perdurano sul lungo periodo; si tratta di qualcosa di radicalmente differente rispetto alle classiche tossicità acute della chemioterapia antitumorale tradizionale, che abbiamo sempre dato per scontato essere peggiori, ma che spesso si risolvevano in tempi molto più rapidi, impattando in maniera molto diversa sulla vita, e la qualità di vita, dei nostri pazienti.

E ancora, gli strumenti che noi utilizziamo per valutare e riportare gli NCI-CTC sono strumenti indiretti, siano essi un esame radiologico (utilizzato, ad esempio, per diagnosticare e graduare una polmonite da everolimus), il semplice esame obiettivo (utilizzato, ad esempio, nel caso di una stomatite), o la nostra interpretazione di un sintomo riportato dal paziente stesso (si pensi, nel caso, alla diarrea).

Per riassumere, e al di là della considerazione che i criteri NCI-CTC non sono stati formalmente validati nell'epoca dei farmaci a bersaglio molecolare, l'utilizzo di questi nuovi farmaci ha cambiato completamente la prospettiva relativa alla valutazione delle tossicità, portando prepotentemente alla ribalta la problematica delle tossicità di basso grado, ma di lunga durata, il problema delle tossicità cumulative, nonché la totale assenza dell'esperienza soggettiva del paziente dalle nostre valutazioni.

Per avvicinarci gradualmente alla reale esperienza del paziente è importante ricordare cosa si intende per 'salute' secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO); salute, infatti, non è semplicemente l'assenza di malattia, ma una condizione di benessere complessivo, fisico, mentale e sociale. E questo ci fa anche ricordare che molto spesso quello che il paziente ci riferisce in termini di tollerabilità a un determinato trattamento antitumorale ha anche molto a che fare con dimensioni estremamente diverse rispetto a quelle alle quali siamo abituati, come quella mentale (o, se preferiamo il termine, psicologica), piuttosto che quella sociale; non possiamo dimenticare come certe tossicità siano percepite in maniera estremamente differente a seconda del contesto sociale: basti pensare, ad esempio, all'impatto che un *rash* cutaneo da erlotinib o da cetuximab può avere in un paziente che svolge un'attività lavorativa pubblica.

Dalla definizione di salute di cui sopra, deriva poi la definizione di *Health Related Quality of Life* (HR-QoL), così come proposta da David Cella, e intesa come un parametro più strettamente correlato alla percezione soggettiva derivante dall'impatto, sul singolo paziente, di trattamenti medici o condizioni particolari proprio su quella salute complessiva così come definita dalla WHO.

Come oncologi, poi, non possiamo dimenticare come il concetto stesso di qualità di vita cambi radicalmente a seconda di quella che è la finalità dei trattamenti che noi mettiamo in atto.

In un *setting* preventivo, dove l'obiettivo clinico è la riduzione dell'incidenza di una determinata condizione morbosa, la qualità di vita deve essere valutata nei termini di un più generale rapporto costo-beneficio o costo-tossicità (che deve ovviamente essere accettabile).

Totalmente diverso è il *setting* del trattamento della malattia metastatica, dove possiamo provare ad estendere l'aspettativa di vita dei pazienti, ma certo non a guarirli; in questo *setting*, considerazioni farmacoeconomiche appaiono sempre più rilevanti a livello di sistema, mentre, a livello di ciascun singolo paziente, il *trade-off* fra quanta tossicità il paziente stesso sia disposto ad accettare e il possibile, conseguente guadagno in termini di aspettativa di vita, assume una rilevanza enorme.

E la situazione cambia ancora più radicalmente nel momento in cui ci si trovi in un *setting* puramente palliativo, dove la terapia non è realisticamente nemmeno in grado di prolungare l'aspettativa di vita, ma è semplicemente finalizzata ad un tentativo di migliorarne la qualità; in questo caso, l'impatto della tossicità di un determinato trattamento va 'pesato' con il carico di segni e sintomi indotti dal tumore.

Noi sappiamo anche che, nonostante esista (e sia stata ampiamente dimostrata), un'associazione fra tossicità e qualità della vita, questa qualità della vita, intesa nei termini della sopra citata definizione data da David Cella, può essere influenzata da tutta una serie di fattori che rendono una valutazione complessiva di questo parametro, solo apparentemente univoco e di facile comprensione, drammaticamente complesso; molti trattamenti oncologici possono infatti alleviare i sintomi indotti dal tumore, con un conseguente impatto positivo sulla qualità della vita; d'altro canto, la tollerabilità individuale di un paziente nei confronti del medesimo evento avverso può essere estremamente variabile, così come può essere anche estremamente variabile la nostra capacità di gestire questi eventi avversi.

Ad esempio, una sindrome mano-piede indotta da inibitori tirosin-chinasici gestita in maniera preventiva e aggressiva da un medico esperto, può avere un impatto sul paziente e la sua qualità di vita molto diverso da quello della medesima sintomatologia, del medesimo grado, ma gestita in maniera molto più blanda, o addirittura non preventivamente prospettata, e adeguatamente spiegata in termini gestionali, al paziente.

Parlando di qualità di vita, abbiamo poi un ulteriore problema pratico, relativo agli strumenti di valutazione attualmente a nostra disposizione. Pur in presenza, infatti, di numerosi questionari validati, composti da innumerevoli *items*, sussiste un enorme problema interpretativo; molto spesso, soprattutto nei pazienti più anziani o di livello socio-economico e culturale più basso, questa serie di domande, spesso di non immediata comprensione e ripetute con formulazioni diverse per garantire - almeno teoricamente - la certezza della risposta, finiscono invece soltanto per creare confusione, rendendo l'interpreta-

zione dei risultati derivanti dall'analisi di questi strumenti alquanto complessa, se non, all'atto pratico, sostanzialmente inapplicabile nella pratica clinica.

Poi c'è l'aspetto, non irrilevante, dell'interpretazione dei risultati di queste analisi; in molti casi, infatti, tale interpretazione appare molto complessa, con risultati che a volte sono tra loro discordanti, senza contare l'annoso problema della frequente divergenza tra ciò che è statisticamente significativo e ciò che è clinicamente rilevante. In tal senso, l'identificazione e la validazione delle cosiddette *minimal important differences* (MID) non ha in realtà aiutato molto, andando semplicemente ad aggiungere nuovi numeri a un'arida e lunga sfilza di altri numeri.

A monte di tutto ciò vi è poi un ulteriore problema, correlato a come può essere misinterpretata, per quanto involontariamente, l'esperienza del paziente. Il passaggio, dal vissuto del paziente alle tabelle degli eventi avversi riportate nelle pubblicazioni degli studi clinici, attraverso tutta una serie di *step* intermedi (la cartella clinica, la *Case Report Form*, il *database* dello studio, ecc.) comporta un elevatissimo rischio di non catturare in maniera adeguata l'esperienza del paziente o addirittura di distorcerla completamente.

Idealmente, questo rischio potrebbe essere del tutto eliminato immaginando una filiera di trasmissione dell'informazione più diretta e lineare, in cui sia il paziente stesso ad inserire la propria esperienza soggettiva, relativa alla tossicità indotta da un determinato trattamento e all'impatto di essa sulla propria qualità di vita, all'interno di un *database*.

Per quanto anche un sistema così diretto possa essere gravato da altre problematiche (su tutte, la possibile difficoltà di un paziente di livello socio-culturale non elevato, o di una certa età, nel familiarizzare con sistemi informatici utilizzati per raccogliere la sua esperienza), una trasmissione lineare e diretta di questo genere appare sicuramente più garantista della correttezza (e quindi della riproducibilità) del dato di tossicità/qualità della vita.

Conseguentemente, l'importanza dell'utilizzo dei cosiddetti *Patient-Reported Outcomes* (PROs) e la valutazione della preferenza dei pazienti, stanno diventando argomenti sempre più attuali e importanti nell'oncologia odierna.

In quest'ottica, per quanto studi di preferenza del paziente abbiano una storia relativamente lunga in oncologia, è indubbio come lo studio PISCES rappresenti una pietra miliare in questo senso; questo coraggioso studio, condotto in pazienti affetti da carcinoma renale avanzato, ha infatti analizzato la preferenza dei pazienti rispetto a due trattamenti sostanzialmente equi-efficaci.

Al di là della dimostrazione della netta maggior preferenza dei

pazienti per il pazopanib, rispetto al sunitinib, probabilmente il più importante spunto di riflessione derivante da questo studio è il seguente: l'enorme discrepanza esistente tra la percezione del paziente e quanto da noi effettivamente riportato.

Per esempio, andando a vedere la classica tabella che riassume l'incidenza degli eventi avversi (di ogni grado e severi - G3 e 4) per le due diverse sequenze di trattamento, e concentrandosi in particolare sulla *fatigue*, sembrerebbe non esserci sostanzialmente differenza né nell'incidenza complessiva di tutti i gradi di *fatigue* né nell'incidenza della *fatigue* più severa. E invece, nel momento in cui siamo andati a chiedere direttamente ai pazienti la motivazione per la quale ciascuno di loro ha scelto quel determinato farmaco per continuare il trattamento, ci siamo accorti che c'è una enorme discrepanza a favore di un farmaco rispetto all'altro proprio per quanto riguarda l'incidenza della *fatigue* e che tale differenza è stata ragione di scelta di un farmaco rispetto all'altro in una percentuale superiore al 40% dei pazienti.

Tutto ciò dimostra chiaramente, a mio parere, la nostra incapacità, come medici, di interpretare quello che realmente i pazienti provano (e ci riferiscono) e soprattutto di calarci nei loro panni.

Nonostante ciò possa essere dovuto al fatto che noi, come curanti, siamo concentrati sull'aspetto efficacia molto più che sull'aspetto tossicità, sta di fatto che questo problema è chiaramente ancora aperto.

E proprio questo problema è stato da pochi anni recepito dal NCI, che ha lanciato un ambizioso progetto finalizzato a creare dei CTC che siano realmente *patient-reported*, un enorme sforzo che sta iniziando a vedere soltanto ora i primi risultati.

Rimangono tuttavia ancora prive di risposta tutta una serie di domande tutt'altro che triviali, alle quali dovremo cercare di dare una risposta nel corso dei prossimi anni, cercando di implementare i PROs nella nostra pratica clinica: alla luce di quanto emerso dallo studio PISCES, che peso dobbiamo dare alla *Quality of Life*, per come l'abbiamo rilevata fino adesso? I PROs rappresentano veramente il futuro in tal senso? E infine, siamo proprio sicuri di possedere gli strumenti necessari per poter utilizzare appieno questi PROs?

Solo continuando a lavorare sui PROs e la loro applicazione reale potremo rispondere adeguatamente a queste domande, migliorare il rapporto medico-paziente e, soprattutto, traslare una migliore comprensione di ciò che il paziente realmente prova in una migliore strategia terapeutica.

I PROs in oncologia: dall'esperienza alla letteratura scientifica, le indicazioni per un corretto impiego dello strumento

Sono molto lieto di intervenire sull'uso dei PROs in oncologia, dal momento che nel corso degli ultimi anni ho coordinato vari studi clinici su farmaci anti-neoplastici (non terapie di supporto) in cui un PRO rappresentava l'*endpoint* primario o il *co-primary endpoint*. Penso ad esempio allo studio ELVIS sulla vinorelbina nei tumori del polmone dell'anziano⁽¹⁾, allo studio GEMVIN3 sulla chemioterapia senza platino nei tumori del polmone dell'adulto⁽²⁾; e poi a tre studi che confrontano modalità diverse di somministrazione degli stessi farmaci, settimanale contro tri-settimanale⁽³⁻⁵⁾.

Il mio intervento sarà strutturato in tre parti:

- a) quello che ho imparato coordinando studi non profit in oncologia;
- b) quello che mi ha colpito spulciando la letteratura;
- c) le riflessioni che ho fatto alla luce di quanto ho imparato e di quanto mi ha colpito (come dire $c=a+b+\text{sensò_critico}$).

Premettendo che non a tutte le domande sul tappeto mi sentirò di dare una risposta, men che meno definitiva.

Partiamo dagli studi che ho avuto l'onore di coordinare negli ultimi anni e che hanno rappresentato per me l'occasione per imparare molte cose.

Nello studio ELVIS⁽¹⁾ ci proponevamo di valutare se la vinorelbina migliorava la qualità di vita (QdV) di pazienti anziani affetti da un tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC). In realtà, oltre a trovare dei benefici di QdV, scoprimmo (e sicuramente rappresentò una fortuna per la popolarità dello studio) che la vinorelbina prolungava la sopravvivenza dei pazienti. Ma trovare una differenza di sopravvivenza significa che in un braccio (quello di controllo) i pazienti muoiono prima e questo condiziona notevol-

mente la compliance ai questionari di QdV. La lezione che ho imparato, in questo caso, è che i questionari *missing* non sono tali per caso, capitano soprattutto nel braccio dove si sta peggio, nel braccio dove si muore prima.

Nella *Figura 1*, la parte nera delle colonnine che progressivamente cresce, andando dal primo al sesto ciclo, è molto più rilevante nel braccio di controllo (segnalato dalla lettera C) che nel braccio con vinorelbina (V). Questa cosa non è insignificante, perché, come dimostrammo nel lavoro pubblicato su JNCI (*Figura 2*), i pazienti che non compileranno il prossimo questionario hanno degli score di QdV (in questo caso il punteggio nelle scale 29-30 del QLQC30 EORTC⁽⁶⁾) molto più bassi di quelli che invece andranno avanti. In fondo si tratta di un fenomeno del tutto prevedibile e ragionevole, che però rappresenta un notevole problema metodologico per la distorsione che si può avere nella analisi di QdV in uno studio in cui vi sia una differenza di sopravvivenza tra i bracci di confronto.

Nello studio GEMVIN3⁽²⁾ confrontavamo una chemioterapia con platino contro una chemioterapia senza platino nel NSCLC. L'assunto

Figura 1 - Risposte ai questionari sulla qualità di vita in base al trattamento (e alla sopravvivenza)

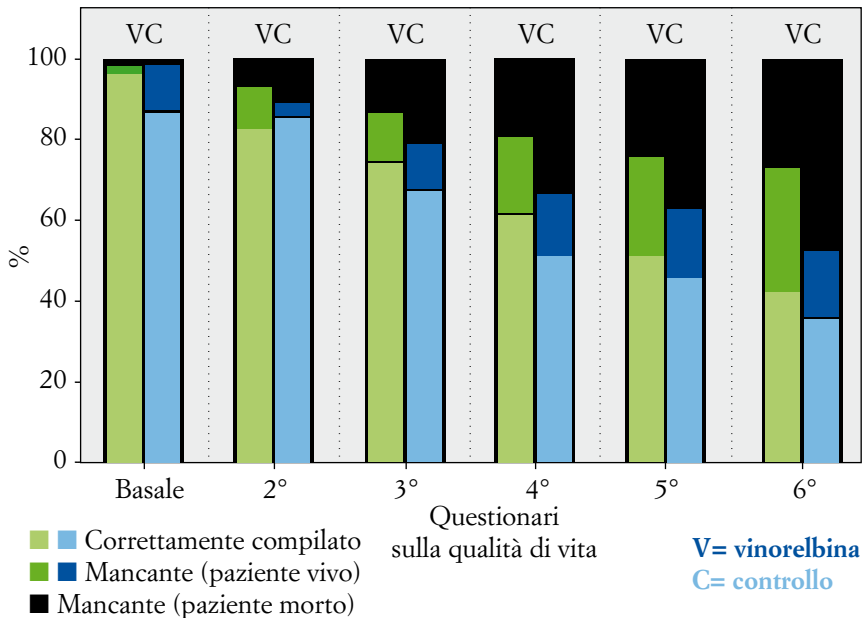
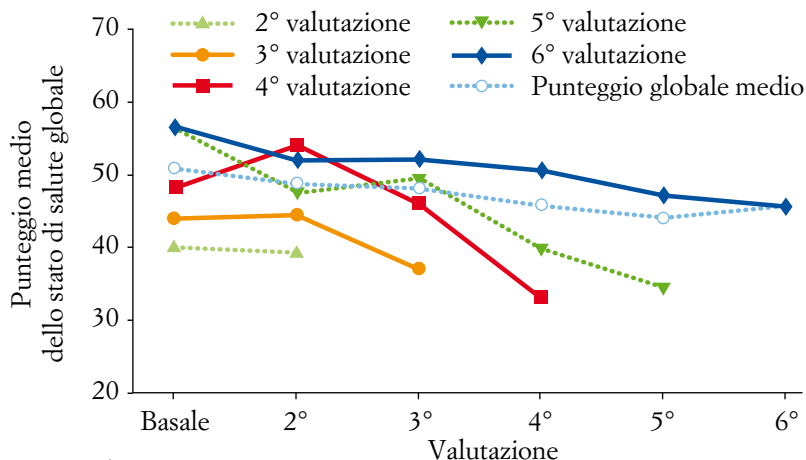


Figura 2 - Compliance alla valutazione della qualità di vita in base al trattamento



Questionari completati

Vinorelbina (n=78)#	75	65	58	48	40	33
%	96.1	82.9	75.0	61.8	51.3	42.1
Controllo (n=76)#	66	65	52	39	35	27
%	87.2	85.9	67.9	51.3	46.1	35.9

Punteggio medio dello stato di salute globale (globale e in base al tempo di uscita).

La compliance dei pazienti (%) alla valutazione della qualità di vita in base al trattamento è mostrato in fondo

mod. da J Natl Cancer Inst 1999

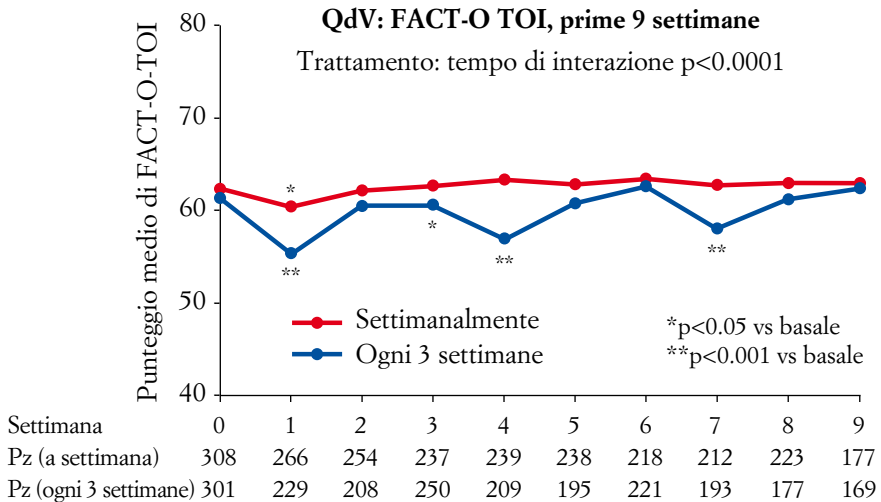
alla base dello studio era che siccome la chemioterapia con platino avrebbe dovuto essere più tossica di quella senza platino (gemcitabina + vinorelbina), quest'ultima avrebbe potuto migliorare la QdV o almeno consentire che essa peggiorasse di meno. L'assunto si confermò vero, cioè la chemioterapia con platino risultò molto più tossica di quella senza platino, ma questo non si tradusse assolutamente in qualcosa di comprensibile con le scale 29 e 30 del questionario EORTC, quelle che tendono a dare una stima generale della QdV. In realtà, qualche segnale lo si poteva cogliere solo guardando uno dei numerosi *items* singoli, che sono pure presenti nel questionario. La lezione che ho imparato in questo caso è che la relazione inversa tra tossicità e QdV non si può dare per scontata e comunque può non essere colta dagli indicatori complessivi, ma solo dai singoli *items*.

Gli studi di confronto tra schemi settimanali e tri-settimanali ci hanno da subito fatto interrogare su quale fosse lo strumento più ragionevole da utilizzare. Nello studio DISTAL-1⁽³⁾ e nello studio BREAST-10⁽⁴⁾

abbiamo utilizzato una Daily Diary Card⁽⁷⁾, che il paziente compilava a casa, giorno per giorno, perché abbiamo considerato necessario uno strumento sensibile a quello che accadeva quotidianamente; un classico questionario da compilare solo nel momento in cui si accedeva all'ospedale poteva non funzionare; inoltre, in una terapia settimanale il paziente accede all'ospedale tutte le settimane, mentre in una tri-settimanale accede solo ogni 3 settimane e, pertanto, il rischio di perdere dei questionari settimanali nel caso di terapia tri-settimanale è molto alto. Ci siamo così ritrovati ad analizzare diversi strumenti, con un numero notevole di items. La lezione che ho imparato è che la molteplicità di *items* e strumenti produce una notevole difficoltà di comprensione dei risultati, poiché può accadere (spesso) che un trattamento vinca in alcuni items ma perda in altri e che in altri ancora non vi siano differenze. Come comprendere risultati di questo tipo? Come tradurli in uno strumento che aiuti la decisione clinica?

Nello studio MITO7⁽⁵⁾, dedicato alle pazienti con tumore dell'ovaio, abbiamo confrontato lo schema carboplatino + paclitaxel settimanale verso tri-settimanale, utilizzando il questionario FACT-O⁽⁸⁾. Si può vedere

Figura 3 - Qualità di vita in pazienti in trattamento con carboplatino + paclitaxel: schema settimanale vs tri-settimanale



In tutte le scale, valori più elevati rappresentano outcome migliori
Tutti i test sono aggiustati per performance status, stadio, malattia residua dopo l'intervento chirurgico, categoria di età e dimensione dell'istituto

da Pignata S. ASCO 2013

(Figura 3) un chiaro peggioramento della QdV con il trattamento tri-settimanale, una settimana dopo la somministrazione della chemioterapia. E questo si ripete in maniera coerente al primo ciclo, al secondo ciclo, al terzo ciclo. Mentre con il trattamento settimanale, se si esclude un modesto peggioramento dopo la prima settimana (la chemioterapia non fa piacere a nessuno...), ci si abitua e la QdV non cambia più nel tempo. La lezione da imparare qui è che ci possono essere delle differenze di QdV anche rilevanti e umanamente significative che però sono transitorie. E se non si usa uno strumento adeguato si corre il rischio di non identificarle e di trarre conclusioni erranee.

Riassumendo, le lezioni che ho appreso dall'esperienza fatta come coordinatore di studi non profit in cui la QdV era un endpoint rilevante sono:

- i dati missing esistono (non è un gioco di parole!), sono informativi, e rappresentano un notevole problema metodologico in particolar modo quando ci troviamo in una condizione di prognosi molto negativa, in cui lo scadimento delle condizioni del paziente può avvenire durante la terapia;
- la relazione inversa, apparentemente molto ragionevole, tra tossicità e QdV non è scontata e comunque potrebbe non essere colta dagli indicatori complessivi, ma solo dai singoli items;
- la molteplicità di indicatori e strumenti necessaria per avere buona qualità metodologica pone notevoli problemi di interpretazione a causa della possibile incoerenza interna dei risultati;
- alcuni effetti sulla QdV, pur importanti dal punto di vista del paziente, possono essere transitori.

E il messaggio che ho personalmente portato a casa è che si può, anzi si deve, utilizzare la QdV come obiettivo degli studi clinici, ma bisogna sapersi guardare dalle trappole e dalle distorsioni metodologiche.

Spulciando la letteratura, mi ha molto colpito leggere una revisione su quello che è accaduto nella registrazione di nuovi farmaci dalla FDA dal 2006 al 2010⁽⁹⁾. In questo periodo, la branca della medicina in cui la FDA ha registrato il più alto numero di farmaci è l'oncologia (16 farmaci) e per questi 16 farmaci non vi è alcun riferimento a un PRO nel foglietto illustrativo. Da un punto di vista concettuale, questo fatto rappresenta, a mio avviso, un tradimento di quello che l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha definito nel 1996⁽¹⁰⁾, e cioè che la QdV rappresenta uno dei tre cardini di valutazione dell'efficacia (ovvero del beneficio per i pazienti) di un trattamento, insieme alla sopravvivenza e alla tossicità.

Ma la revisione mi ha colpito anche per il fatto che uno dei co-au-

tori è dipendente di una multinazionale del farmaco. Ho fatto qualche altra ricerca bibliografica e mi sono reso conto che molti articoli sui PRO vedono tra i co-autori dipendenti delle maggiori aziende farmaceutiche multinazionali. Mi sono anche reso conto che vi è una crescente attenzione, in ottica regolatoria, su problemi metodologici di sicura rilevanza. Per esempio, molti lavori affrontano il problema del definire che cos'è una differenza minima importante in un PRO. Scherzando si può dire che, mentre tutti noi comprendiamo “mi sento bene” e “non mi sento bene” e non abbiamo neanche bisogno di capire “vivo” e “morto”, può essere veramente complicato capire che cosa voglia dire che un trattamento peggiora la stanchezza di 1,5 o la nausea di 2,4, sebbene i numeri rappresentino il codice dotato di massima oggettività (dopo il decesso). Ed è un problema estremamente complicato, che va ben oltre una banale disputa di codici e di linguaggio. David Cella, ad esempio, rispettato metodologo in questo campo, ha dato già negli scorsi anni un notevole contributo su quali siano gli strumenti per valutare le differenze rilevanti, *item per item*, perché al di là di un *framework* di analisi che può essere generalizzato non esiste una regola magica che valga per tutti gli *items*⁽¹⁾. Inoltre, non è detto che quello che si definisce possa valere in contesti culturali differenti, il che crea un ulteriore rilevante livello di complessità e la necessità di considerare la qualità delle traduzioni tra gli elementi minimi di qualità per la valutazione dei PRO⁽¹²⁾. Eppure, tanta colta attenzione ai PROs ha fino ad oggi un impatto regolatorio pari praticamente a zero (pur con l'eccezione della registrazione di ruxolitinib nella mielofibrosi).

D'altra parte, l'attenzione a definire la rilevanza clinica dei risultati dei *trials* clinici vede in questi mesi un fatto del tutto nuovo, che va anche molto oltre il problema dei PROs. Solo oggi, dopo circa 30 anni di studi clinici che hanno la sopravvivenza o il *progression free survival* come *endpoint* principale, l'ASCO affronta lo spinoso tema riassumibile nella domanda: “Quanta differenza di sopravvivenza ci deve essere perché ne valga la pena?”. Siamo per ora solo a una bozza di pubblicazione (Ellis LM, Bernstein D, Voest E et al. The ASCO Clinically Meaningful Outcomes Working Groups. Defining clinically meaningful outcomes: ASCO Recommendations to raise the bar for clinical trials) con delle indicazioni che personalmente condivido ma che spostano molto in alto la cosiddetta *barra dell'efficacia*, facendo dire a molti oncologi che se queste indicazioni dovessero diventare prescrittive a fini regolatori si ridurrebbe notevolmente l'arrivo di nuovi farmaci.

Volendo riassumere quello che mi ha colpito spulciando la letteratura potrei dire che:

- nei fatti, ai fini regolatori, il ruolo dei PROs in oncologia è ancora, a voler essere ottimisti, complementare (che non sarebbe in fondo sbagliato), ma molte volte del tutto secondario o ignorato (che il più delle volte è sicuramente sbagliato);
- l'interesse delle aziende farmaceutiche tuttavia è crescente e va in parallelo (o probabilmente agisce come propulsore) con l'attenzione, per ora solo teorica, delle agenzie regolatorie;
- la discussione metodologica è matura ma piena di trappole; si gioca a livelli molto tecnici, soprattutto per quanto riguarda il valore dell'outcome (si veda per esempio l'intenso dibattito sulla differenza minima importante).

Altri lavori recentemente pubblicati possono essere utili per alcune riflessioni. Nel 2012 viene pubblicato, sul *NEJM*, lo studio registrativo che dimostra come abiraterone prolunghi notevolmente (praticamente raddoppi in termini di mediana) la sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti con un tumore della prostata che è diventato resistente alla terapia endocrina⁽¹³⁾; anche la sopravvivenza in questo studio appare prolungata, sebbene tale analisi ancora immatura non abbia raggiunto la significatività statistica ai limiti richiesti dallo schema di analisi ad interim. Più recentemente è stato pubblicato su *Lancet Oncology* il lavoro che dimostra che i vantaggi evidenziati nello studio registrativo si accompagnano a un rinvio nel tempo del momento in cui si ha la progressione del dolore, o il peggioramento delle capacità funzionali, sulla base di questionari compilati dai pazienti⁽¹⁴⁾.

Devo dire, tutto sommato, che in presenza di vantaggi oggettivi molto chiari, quali quelli mostrati dallo studio registrativo, la qualità di vita potrebbe anche essere di ridotto interesse. In linea di massima, ritengo che laddove si riesca a prolungare in maniera rilevante un *endpoint* di efficacia come la sopravvivenza, la qualità di vita sia relativamente poco importante, tranne il caso improbabile di un farmaco che possa drammaticamente peggiorarla e che si debba immaginare di porre un paziente di fronte a una terribile domanda "Vuole vivere più a lungo ma peggio piuttosto che...?". Ma un caso del genere è più teorico che pratico, visto che è molto improbabile che un farmaco che peggiori drammaticamente la qualità di vita faccia vivere molto più a lungo.

Al contrario, la qualità di vita diventa cruciale nel caso, molto frequente, in cui confrontiamo due farmaci che tra di loro non sono particolarmente diversi in termini di effetto della sopravvivenza. È il caso dello studio COMPARZ⁽¹⁵⁾, in cui considero molto tranquillizzante sul piano della non inferiorità la curva di sopravvivenza globale, riportata nell'appendice. E la dimostra-

zione che la qualità di vita diventi importante è dimostrata dal fatto che il *NEJM* ha invece riservato spazio nella pubblicazione principale per una tabella che riassume l'outcome nei vari items di qualità di vita e per due figure che riportano una scala di misura della *fatigue*, e una di misura del dolore ai piedi. Questa scelta, in particolare quella delle figure che riguardano due indicatori che allo stesso tempo sono considerati effetti collaterali del trattamento e segnali di qualità della vita, sottolinea l'opportunità di integrare la valutazione del medico e del paziente per alcuni effetti collaterali, come accade nei PRO-CTCAE recentemente proposti. Nella tabella di tossicità i medici hanno riportato una percentuale di pazienti che va incontro a gradi elevati di sindrome mano-piede più alta con sunitinib (12%) rispetto a pazopanib (6%), e grazie alle risposte date dai pazienti su questo stesso problema sappiamo che questo effetto collaterale rappresenta un problema rilevante per la qualità di vita dei pazienti. Per inciso, una intera sessione dell'ASCO 2013 è stata dedicata ai PRO-CTCAE (<https://wiki.nci.nih.gov/pages/viewpage.action?pageId=10857328>).

L'ultima riflessione riguarda un'altra coppia di lavori pubblicati recentemente. La materia è il confronto tra la formulazione endovenosa di trastuzumab e quella somministrabile per via sottocutanea. Un primo lavoro, pubblicato nel 2012⁽¹⁶⁾, dimostra che l'efficacia del farmaco è uguale con le due vie di somministrazione, nel setting di terapia neoadiuvante del tumore della mammella. Il secondo lavoro, più recente⁽¹⁷⁾, indaga la preferenza delle pazienti, in un disegno di studio in cui la paziente, a random, faceva prima l'endovena e poi il sottocute o, viceversa, prima il sottocute e poi l'endovena. Semplificando, alla fine si chiedeva ad ogni paziente "Quale preferisce?". E oltre il 90% delle pazienti preferiva la somministrazione sottocutanea. Quanto possiamo considerare rilevante questo tipo di studi e questo tipo di risultati? Quanto corrispondono a reali bisogni non soddisfatti dei pazienti e quanto piuttosto a strategie di ricerca dettate da ragioni di mercato, seppur virtuosamente associate alla attenzione al punto di vista dei pazienti?

E veniamo alle mie riflessioni finali, riassumibili con la metafora del cadere dalla padella nella brace.

La padella è rappresentata dall'attenzione complessivamente ancora troppo scarsa alla qualità di vita e ai Patient-Reported Outcomes in oncologia. Sono molti i casi in cui l'impatto del trattamento o, più precisamente, il valore aggiunto dei nuovi farmaci è marginale; non prestare sufficiente attenzione e sensibilità alla qualità di vita dei pazienti in queste condizioni rappresenta a mio avviso un errore che si dovrebbe e potrebbe evitare. In contesti non regolatori è più facile che si presti attenzione a questi aspetti, ma sebbene la ricerca non a fini registrativi debba essere

orientata al miglioramento della pratica clinica, il suo impatto reale non è necessariamente garantito. E ancora, la padella è caratterizzata dalle notevoli difficoltà che si incontrano nel fare studi con indicatori di QdV e PRO; difficoltà intrinseche alla materia e agli strumenti di studio e che richiedono una enorme capacità critica e metodologica per trasformare opportunamente i risultati di studi di questo tipo in una migliore pratica clinica e una più onesta e completa informazione dei pazienti.

La brace, invece, è rappresentata a mio modo di vedere dal rischio che i Patient-Reported Outcomes diventino il nuovo campo di battaglia in cui si confronteranno le aziende farmaceutiche tra di loro o con gli enti pagatori, sotto lo sguardo pilatesco delle agenzie regolatorie che a mio modo di vedere sbagliano ad alimentare la convinzione che si possa raggiungere precisione e affidabilità, in una materia che per definizione tutto è tranne che precisa e affidabile. È del tutto giusto, come sottolineato da Arpinelli e Banfi alcuni anni fa ⁽¹⁸⁾, che le aziende farmaceutiche colgano i vantaggi e le opportunità derivanti dai Patient-Reported Outcomes nello sviluppo di nuovi farmaci. Sia per rendere i propri farmaci competitivi rispetto ad altri della stessa classe farmacologica, sia per puntare a condizioni di rimborsabilità più redditizie nel caso in cui si possano dimostrare significativi vantaggi per i pazienti. Tuttavia, vedo con preoccupazione l'ipotesi che un farmaco possa essere approvato o non approvato sulla base della considerazione che un cambiamento in un *item* di qualità di vita sia di un decimo al di sotto o al di sopra di quella che viene definita come differenza minima importante. Così come temo che ci sia un rilevante rischio di strumentalizzazione dei PRO ai fini della rimborsabilità e del convincimento della classe medica; e non posso non osservare che il rischio di strumentalizzazione è molto superiore di quanto possa essere con dati incontrovertibili come quelli di mortalità. È ovvio considerare che una più ampia cultura della misurazione soggettiva, e una maggiore considerazione per le opinioni dei pazienti rappresentino degli indiscutibili valori positivi, ma credo che non ci si possa limitare a questa lettura benevola e che la comunità scientifica debba vigilare affinché una materia di assoluta rilevanza umana ed etica non venga banalizzata e strumentalizzata.

Bibliografia

- 1) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(1): 66-72.
- 2) Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with

- cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16): 3025-34.
- 3) Gridelli C, Gallo C, Di Maio M et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 2004; 91(12): 1996-2004.
 - 4) Nuzzo F, Morabito A, Gravina A et al. Effects on quality of life of weekly docetaxel-based chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: results of a single-centre randomized phase 3 trial. *BMC Cancer* 2011; 11:75.
 - 5) Pignata S, Scambia G, Katsaros D et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2014; 15(4): 396-405.
 - 6) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-76.
 - 7) Fayers PM, Bleehen NM, Girling DJ, Stephens RJ. Assessment of quality of life in small-cell lung cancer using a Daily Diary Card developed by the Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991; 64(2): 299-306.
 - 8) Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1809-17.
 - 9) Gnanasakthy A, Mordin M, Clark M et al. A review of patient-reported outcome labels in the United States: 2006 to 2010. *Value Health* 2012; 15(3): 437-42.
 - 10) Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 671-9.
 - 11) Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(2): 102-9.
 - 12) Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res* 2013; 22(8): 1889-905.
 - 13) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138-48.
 - 14) Basch E, Autio K, Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14(12): 1193-9.
 - 15) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 722-31.
 - 16) Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncology* 2012; 13(9): 869-78.
 - 17) Pivot X, Gligorov J, Muller V et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncology* 2013; 14(10): 962-70.
 - 18) Arpinelli F, Banfi F. The FDA guidance for industry on PROs: the point of view of a pharmaceutical company. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 85.

Patient-reported outcomes (PROs): la visione di FDA ed EMA nel processo di registrazione del farmaco

Il ruolo sempre più centrale che il paziente ha nelle cure che lo riguardano ha dato impulso allo sviluppo di strumenti per misurare gli esiti soggettivi che il paziente percepisce. Nel corso di alcuni decenni la tecnologia di sviluppo dei questionari e dell'analisi dei dati raccolti si è evoluta, con un aumento della precisione di misurazione degli esiti riportati dai pazienti.

Oggi è diffusa la consapevolezza che le misurazioni effettuate direttamente dal paziente possono integrare i dati di efficacia e di tollerabilità, abitualmente utilizzati per registrare un farmaco e valutarne l'impiego in clinica. Un approccio moderno e centrato sul "valore" del farmaco deve integrare i dati di efficacia e di tollerabilità con dati di "utilità" (che possiamo intendere come dati che indicano quanto il paziente percepisca quel farmaco utile a controllare/risolvere il suo problema di salute), di "preferenza" (tra due farmaci aventi la stessa indicazione terapeutica), di "accettabilità" (per farmaci che devono essere assunti tramite un erogatore o altro dispositivo), e dati di "convenienza" (in senso economico, ma correlato al risultato clinico che quel farmaco produce).

Va ricordato che il giudizio espresso dal paziente su una certa esperienza, ad esempio la percezione di un sintomo e quanto questo impatta sulla vita quotidiana, è generalmente differente da quello che il medico o l'infermiere possono valutare. Su tale discrepanza di giudizio, che giustifica la raccolta del dato da chi vive in prima persona l'esperienza di malattia, esistono numerosi articoli in letteratura, per cui mi limito a segnalarne uno dei più recenti⁽¹⁾.

Per attribuire al dato soggettivo una dignità scientifica che gli permetta di essere considerato quanto i dati oggettivi, è necessario che sia chiaro cosa misurare e che venga seguita una metodologia validata per sviluppare i questionari di misurazione da sottoporre ai pazienti. Inoltre le tecniche di analisi dei dati devono essere quelle tipiche delle scienze sociali, specializzate nella rilevazione della soggettività poiché gli esiti misurati sono relativi a stati e processi di salute-malattia così come vengono esperiti e percepiti dalle persone⁽²⁾.

Esistono oggi numerosi questionari utili alla misurazione degli outcomes misurati dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PROs). Alcuni sono detti generici, in quanto in grado di misurare lo stato generale di salute in una popolazione (quindi soggetti non necessariamente ammalati). Tra questi strumenti i più noti sono lo Short Form 36 (SF-36), SF-12, il Nottingham Health Profile, il Sickness Health Profile, il WHO Health Profile ecc. Altri strumenti sono specifici per malattie, oppure per sintomi (es. dolore) o età (es. questionari pediatrici).

Sono stati sviluppati anche questionari per misurare le preferenze dei pazienti relativamente a opzioni terapeutiche.

Al fine di evitare che il dato soggettivo sia visto e utilizzato dall'industria farmaceutica solo come strumento "promozionale" ma assuma una maggiore dignità scientifica, tanto da poterlo usare in ambito decisionale, le autorità regolatorie statunitensi ed europea (FDA ed EMA) hanno mostrato interesse per i PROs e hanno prodotto dei documenti per inquadrare l'argomento, esplorandolo nelle sue componenti e identificando procedure atte a dare al dato soggettivo un utile valore informativo.

Tuttavia, tale approccio di conoscenza e di regolamentazione è stato condotto diversamente negli Stati Uniti e in Europa e in entrambi i casi si è reso necessario chiarire alcuni aspetti di fondo e porre alcuni paletti all'impiego di questi dati, oltre che sottolineare la persistenza di alcuni punti ancora controversi sull'interpretazione dei dati riportati dal paziente.

La FDA ha espresso già a metà dello scorso decennio interesse per i PROs. Tale interesse si concretizza oggi in un documento (aggiornato nel 2009) rivolto all'industria farmaceutica e scaricabile dal sito dell'FDA: "*Guidance for Industry. Patient-reported outcome measure: use in medical product development to support labeling claim*"⁽³⁾. Questo documento è destinato all'industria farmaceutica e prende in considerazio-

ne tutti gli aspetti di un protocollo sperimentale di un farmaco che debba valutare anche l'impatto che tale terapia ha sul paziente.

La possibilità di inserire nel foglietto illustrativo del farmaco un'affermazione (*claim*) sulla possibilità di ottenere un netto miglioramento della qualità della vita correlata alla salute è un obiettivo ambizioso che può assicurare a un farmaco un vantaggio competitivo. Tale affermazione, tuttavia, va sostenuta con dati prodotti secondo la metodologia corretta che la *guidance* FDA esamina nei suoi diversi aspetti.

Nella *guidance* il PRO è definito come qualunque esito relativo allo stato di salute del paziente da lui/lei riportato senza alcuna interpretazione da parte del clinico o altro operatore sanitario. È una condizione necessaria che per le misurazioni si impieghino strumenti sviluppati espressamente per tali misurazioni, le cui capacità di misura siano state opportunamente documentate.

Nello sviluppo di un farmaco sperimentale che tratti una malattia (il farmaco agisce sul meccanismo di malattia) il ruolo che l'outcome misurato dal paziente può avere è secondario all'endpoint primario. Tuttavia, nel caso di un farmaco per il trattamento dei sintomi di una malattia (farmaco sintomatico) il PRO può essere assunto come endpoint primario.

È necessario che lo strumento di misurazione della soggettività del paziente sia stato sviluppato con la corretta metodologia di sviluppo di tali strumenti. Esistono una serie di requisiti che devono essere soddisfatti affinché uno strumento pensato per la misurazione soggettiva sia definito valido allo scopo. La letteratura sull'argomento presenta numerosi contributi anche sul modo di rispondere al quesito posto dal questionario, in quanto differenti modalità di risposta (es. analogo visivo lineare, con o senza punti fissi, scala Likert, *rating scale*, etc) possono generare punteggi differenti in risposta allo stesso stimolo. Inoltre, i termini usati tra le opzioni di risposta devono essere ben interpretabili dal paziente (ad esempio, come definire "normale" per una popolazione generale, come definire sintomi che possono avere nomi diversi in differenti realtà geografiche ecc.).

Uno strumento progettato e costruito per misurare la soggettività di differenti pazienti deve inoltre essere non solo specifico per le caratteristiche di quei soggetti, ma anche sensibile alle variazioni di intensità dei sintomi, della disabilità ecc. La capacità di misurare differenze tra pazienti con la stessa malattia di diversa gravità o tra momenti di-

versi (es. prima e dopo la terapia) nello stesso paziente richiede di definire qual è la minima differenza clinicamente importante (Minimally Important Difference, MDI). Il gran numero di contributi scientifici sull'argomento esprime sia l'importanza di tale punto in termini pratici sia la difficoltà nell'identificare il MDI nelle varie malattie⁽⁴⁾.

L'importanza di utilizzare i PROs per ottenere un *claim* (quindi un'affermazione ufficiale sull'effetto del farmaco su *outcomes* misurati direttamente dal paziente) emerge da una revisione condotta sui Drug Approval Packages (DAPs) di 116 New Molecular Entities (NMEs) e Biologic License Applications (BLAs) sottoposti alla FDA nel quinquennio 2006-2010. Di questi NMEs e BLAs 16 erano oncologici, 11 neurologici, 10 cardiovascolari/renali, 10 anestesilogici/analgesici e reumatologici, 8 antivirali, 8 gastroenterologici, 8 anti-infettivi e oftalmologici, 7 metabolici/endocrinologici, 7 psichiatrici, 5 per l'apparato genitale e urologico, 3 respiratori/allergologici, 3 dermatologici/odontoiatrici ecc. Tra le richieste presentate alla FDA, solo il 24% dei farmaci sottoposti hanno ottenuto un *claim* su PROs.

Nessun farmaco antivirale, oncologico e dermatologico ha avuto il *claim*.

I PROs rappresentavano l'endpoint primario in 20 dei 28 farmaci che hanno avuto il *claim* (71%) ed erano tutti basati sui sintomi⁽⁵⁾. A titolo di confronto, i dati pubblicati da Willke⁽⁶⁾, relativi al periodo 1997-2002, riportano che il 30% dei farmaci sottoposti alla FDA avevano ricevuto un *claim*, a dimostrazione che la *Guidance* emessa dalla FDA ha permesso di operare una selezione più stretta sui dati PROs.

Le motivazioni del rifiuto del *claim* sono riportate da DeMuro et al.⁽⁷⁾. I rifiuti sono stati causati da:

a) impiego di uno strumento (questionario) giudicato inadatto all'uso, in quanto di non dimostrata validità di contenuto, insufficienti dati di validazione nella popolazione di interesse, debole relazione tra l'oggetto della misurazione e il *claim* proposto (complessivamente queste cause incidevano per il 38% dei casi di rifiuto);

b) inappropriatelyzza del disegno sperimentale degli studi (es. studi open label), scarsa significatività clinica, mancanza di dati (complessivamente queste cause interessavano il 27% dei rifiuti);

c) mancanza di un beneficio clinico operato dal trattamento (14%), per cui la terapia studiata non migliora, anzi talora peggiora, la malattia del paziente;

d) analisi statistiche inappropriate o non meglio definite nel protocollo di studio (11%);

e) aspetti amministrativi (10%), cioè mancanza della documentazione del training agli investigatori sull'uso corretto degli strumenti di misura soggettiva e mancata fornitura di copia degli strumenti alla FDA.

Alla luce dell'elevata percentuale di rifiuti, la disponibilità della *Guidance* della FDA pubblicata nel 2009 può sicuramente guidare a ottemperare meglio alle richieste del regolatore.

In Europa l'agenzia del farmaco fu fondata nel periodo storico in cui la Qualità della Vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) ed altri PROs emergevano come componenti importanti della valutazione dei farmaci. Nonostante questo, tuttavia, l'EMA non ha prodotto un formale documento per definire come inserire tali dati nel processo autorizzativo di un farmaco.

Nel 2005 l'EMA (allora EMEA) pubblicò una "*Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life Measures in the Evaluation of Medicinal Products*", un documento che, per stessa affermazione dell'EMA, non è una "*guidance*" (come il documento FDA), ma che esamina criticamente tutti gli aspetti rilevanti alla metodologia della misurazione di *outcomes* soggettivi (impiego di strumenti che catturano gli aspetti rilevanti della malattia, strumenti validati, utilizzati prima e dopo il trattamento proposto, dati soggettivi subordinati al dato di efficacia clinica nelle malattie gravi che espongono il paziente al rischio di morte).

Nonostante l'assenza di un documento guida, in Europa nel periodo dal 1995 al 2003 furono prodotte 53 diverse linee guida per la gestione di numerose malattie (asma, BPCO, insufficienza cardiaca, emicrania, sclerosi multipla, disturbo bipolare, diabete mellito e tante altre). In oltre la metà (53% dei documenti) erano incluse raccomandazioni sull'impiego di misurazioni HRQoL e PROs. Nella maggioranza dei casi i documenti identificavano la HRQoL come oggetto di misurazione, e in 10 di queste linee guida (38% dei casi) l'*outcome* soggettivo era considerato *endpoint* primario o secondario (nella rinocongintivite allergica, nel cancro, nella BPCO, nella sindrome dell'intestino irritabile, nell'osteoartrite, nel dolore, nella malattia di Parkinson, nell'artrite reumatoide, nell'angina stabile e nel dolore neuropatico). Nell'artrite reumatoide, cancro e angina stabile la misurazione della

HRQoL era raccomandata come possibile *endpoint* primario. Il documento sul trattamento dell'HIV indicava, invece, che i dati soggettivi dovevano essere considerati solo come *endpoint* aggiuntivi di tollerabilità.

L'identificazione di appropriati strumenti non era costantemente riportata in questi documenti. Nonostante il questionario Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), generalmente considerato uno specifico indicatore di HRQoL per pazienti con malattie respiratorie ostruttive, fosse citato come esempio di strumento per la misurazione dei sintomi, nella maggioranza delle linee guida non erano riportati specifici o generici questionari da utilizzare e i documenti si limitavano a raccomandare l'impiego di strumenti validati appropriatamente.

Dei 237 farmaci registrati dal 1995 al 2003, 81 (34%) includevano nella loro documentazione anche dati PROs (generalmente HRQoL). I PROs erano stati misurati soprattutto con farmaci antineoplastici, gastrointestinali, genitourinari, antiinfettivi, neurologici e muscolo-scheletrici.

Pertanto, in Europa, pur in assenza di uno specifico documento guida, oltre la metà delle documentazioni dei nuovi farmaci contenevano dati PROs, a riprova che la misurazione era considerata di interesse anche senza la prospettiva di vedere il dato inserito formalmente nel foglietto illustrativo⁽⁸⁾.

L'interesse sui PROs in Europa ha determinato anche la costituzione di un gruppo di lavoro che ha prodotto una "guidance" sull'applicazione di nuove metodologie per lo sviluppo dei farmaci.

Nello sviluppo clinico, tra i "surrogate endpoint" trovano spazio anche i PROs, la cui misurazione viene ipotizzata per ottenere un *claim*. In tal caso il gruppo di lavoro fornisce una serie di procedure da seguire (specificare quale PROs si vuole misurare, lo strumento migliore per misurare, effettuare studi randomizzati in cieco, riportare sempre i dati di efficacia) per poter sottoporre i dati soggettivi.

Sul sito dell'EMA è possibile trovare quanto emerso da un workshop (effettuato il 2 maggio 2012), del gruppo di lavoro in oncologia. I partecipanti al workshop si proponevano di raccogliere opinioni e informazioni per produrre un'appendice alla linea guida sulla valutazione dei farmaci antitumorali umani centrata sulla misurazione della HRQoL e sui PROs. Nel documento sono riportati i pareri positivi sulla misurazione degli *outcomes* soggettivi espressi dai rappresen-

tanti dei pazienti, dell'industria e di coloro che si occupano di *Health Technology Assessment*⁽⁹⁾.

L'evoluzione delle tecnologie impiegate in ricerca clinica, la necessità di avere dati PROs confrontabili facilmente e rapidamente con misurazioni precedenti e l'interesse a misurare ciò che effettivamente concerne il singolo paziente con poche ma essenziali e mirate domande, ha dato impulso a questionari elettronici. Nel mentre in ambito regolatorio si discute sulla metodologia per raccogliere i PROs, l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) pubblica le raccomandazioni per validare i sistemi elettronici di raccolta dei PROs⁽¹⁰⁾. Inoltre, grazie alle tecnologie informatiche, sempre più si stanno affermando i questionari adattativi che decidono in tempo reale quali *item* somministrare a seconda delle risposte ottenute, estraendoli da un repertorio predisposto. In tal modo è possibile stimare lo stato della persona con la massima precisione e il minor numero possibile di domande⁽²⁾.

L'impiego dei PROs in ambito decisionale è stato applicato anche nel determinare il "valore" dei farmaci da inserire nei prontuari di enti sanitari. Sono stati pubblicati esempi di come integrare i dati di efficacia e tollerabilità con misurazioni di qualità della vita, così da attribuire ai farmaci un valore e un beneficio per la società e determinare una maggiore sostenibilità del servizio sanitario⁽¹¹⁾.

In conclusione, i PROs hanno sicuramente un razionale d'uso in ricerca clinica e sanitaria, ed esiste una tecnologia matura e, ormai, ben nota che permette la loro misurazione. Esistono alcuni aspetti controversi su cui c'è dibattito e sono concretamente presenti delle innovazioni tecnologiche per affinare ulteriormente la misurazione dei PROs.

Le autorità regolatorie statunitensi ed europee sono consapevoli delle potenzialità e del valore di tali misurazioni, al punto di aver emesso dei documenti per sviluppare il rigore metodologico con cui tali dati devono essere raccolti e utilizzati.

L'impiego di dati riportati dai pazienti consente valutazioni più accurate di farmaci da inserire in prontuari terapeutici e ciò si riflette positivamente anche sul peso economico che un ente sanitario deve sostenere per garantire le cure ai propri assistiti.

Il ruolo centrale del paziente nei sistemi sanitari avanzati richiede tali dati e la tecnologia consente misurazioni accurate e veloci anche nella pratica clinica quotidiana.

Il numero elevato e crescente di pubblicazioni sull'argomento testimonia che sempre più si misura e si considera il percepito del paziente e questo non solo tra coloro che sono affetti da malattie terminali ma anche tra chi convive a lungo con una malattia cronica.

Bibliografia

- 1) Flores LT, Bennett AV, Law EB et al. Patient-Reported Outcomes vs. clinician symptom reporting during chemoradiation for rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5(4): 119-124.
- 2) Niero M. La personalizzazione nella ricerca quantitativa. Franco Angeli, Milano, 2008.
- 3) <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>
- 4) Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(2): 102-109.
- 5) Gnanasakthy A, Mordin M, Clark M et al. A review of Patient-Reported Outcome Labels in the United States: 2006 to 2010. *Value Health* 2012; 15(3): 437-442.
- 6) Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy end points in approved product labels. *Control Clin Trials* 2004; 25(6): 535-552.
- 7) DeMuro C, Clark M, Mordin M et al. Reasons for rejection of Patient-Reported Outcome label claims: a compilation based on a review of patient-reported outcome use among new molecular entities and biologic licenses applications, 2006-2010. *Value Health* 2012; 15(3): 443-448.
- 8) Szende A, Leidy NK, Revicki D. Health-Related Quality of Life and other Patient-Reported Outcomes in the european centralized drug regulatory process: a review of guidance documents and performed authorizations of medicinal products 1995-2003. *Value Health* 2005; 8(5): 534-548.
- 9) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135920.pdf
- 10) Zbrozek A, Hebert J, Gogates G et al. Validation of electronic systems to collect Patient-Reported Outcome (PRO) data - Recommendations for clinical trial teams: Report of the ISPOR ePRO systems validation good research practices task force. *Value Health* 2013;16(4):480-489.
- 11) Seigfried RJ, Corbo T, Saltzberg MT et al. Deciding which drugs get onto the formulary: a value-based approach. *Value Health* 2013; 16(5): 901-906.

Le parole del Market Access: un'applicazione di Word Clouding

Introduzione

L'evoluzione del mercato farmaceutico

Il settore della Sanità Pubblica italiana si è trovato a dover affrontare pesanti restrizioni sul bilancio, strettamente legate alla necessità del Governo nazionale di contenere la spesa pubblica (Vanara, 2008; Fattore, 2012). Tutto ciò ha avuto molteplici ripercussioni nel settore farmaceutico. In particolare, sono cambiate radicalmente le politiche farmaceutiche in concomitanza con la razionalizzazione della spesa sanitaria (Fattore, 2008).

Il primo grande intervento nel settore farmaceutico si è avuto dopo la crisi del 1993-94 e ha portato alla ristrutturazione dell'intero settore della sanità pubblica in Italia. Un elemento di forte novità è stato, inoltre, l'introduzione nel 2000 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) deputata al controllo del mercato farmaceutico a livello nazionale.

Gli elementi di maggiore interesse in quest'ambito si sono presentati nei primi anni del Duemila (Fattore, 2008) e hanno riguardato, soprattutto, un significativo ridimensionamento della spesa pubblica destinata alla Sanità e un'evoluzione dei comportamenti degli *stakeholder* presenti nel mercato dei servizi medico-sanitari.

Nelle politiche di spesa pubblica in Italia non sono cambiati solo i budget a disposizione, ma si è spostato soprattutto il potere decisionale. È possibile riassumere quest'evoluzione in 3 punti principali: 1) contenimento della spesa, 2) ottimizzazione delle politiche pubbliche (*managerialismo*), 3) riconfigurazione del sistema sanitario e *devolution*.

Per quanto riguarda il contenimento della spesa pubblica, bisogna dire che il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), nei tre decenni della sua esi-

stenza, ha dimostrato notevole capacità di innovazione e di adattamento e una forte reattività di fronte al modificarsi dei bisogni sanitari della popolazione (Bassanini, 2011). Ma lo sforzo di mantenere alto il livello di qualità dei servizi offerti ha comportato un massiccio impiego di risorse economiche.

Tutto questo ha pesato in maniera consistente sul bilancio statale, più che altro a causa delle politiche d'intervento adottate, non sempre guidate da logiche economiche, e ha contribuito a creare una condizione di insostenibilità macroeconomica nel lungo periodo. Dalla precarietà della situazione è nata l'esigenza di effettuare un contenimento della spesa pubblica sanitaria, che, data l'urgenza, si è tradotta principalmente in tagli lineari alla spesa.

In merito all'ottimizzazione degli investimenti pubblici e, in alternativa, ad un taglio indiscriminato della spesa, in letteratura sono stati da tempo proposti strumenti economici di maggiore flessibilità ed efficienza. In particolare, per quanto riguarda l'impiego ottimale delle risorse a disposizione nell'ambito della pubblica amministrazione, è possibile far riferimento ad una corrente che va sviluppandosi in letteratura da diversi anni: il *managerialismo* (Fattore, 1999).

Nell'ambito di una più ampia autonomia decisionale degli organi amministrativi, questa corrente di pensiero propone di fornire incentivi sia per il raggiungimento di obiettivi di efficacia che per la riduzione dei costi, incentivando gli amministratori locali ad impiegare maggiormente strumenti di natura aziendalistica, finora trascurati nell'attività pubblica.

Infine, per quanto riguarda la riconfigurazione del sistema sanitario e la *devolution*, al nuovo modo di pensare le modalità di gestione dell'attività pubblica si affianca un nuovo modo di strutturare i centri decisionali del potere, che ha lo scopo di "avvicinare" i *decision maker* ai cittadini in modo da rendere le politiche di intervento pubblico più efficienti.

Questa nuova filosofia economica ha portato alla "devoluzione" di alcune delle prerogative dello Stato centrale ad organi amministrativi territoriali e, nel settore della sanità, si è esplicitata nell'attribuzione di un più ampio potere decisionale alle Regioni.

L'evoluzione del SSN ha comportato, principalmente nell'ultimo decennio, una parallela modifica delle politiche farmaceutiche in relazione agli attori principali di tale mercato:

- Gli *stakeholder* istituzionali (*payer* e prescrittori)
- Le associazioni dei pazienti
- L'industria farmaceutica

L'azione pubblica sugli stakeholder istituzionali del mercato far-

maceutico si è manifestata sotto diverse forme, legate principalmente alla rimborsabilità dei farmaci da parte del SSN. Le politiche adottate non sono andate sempre nella direzione dell'efficienza. Se da un lato, dal 1994 in poi, i criteri per l'inserimento nelle liste di rimborsabilità sono diventati sempre più espliciti, dall'altro la gestione di tali liste è diventata molto più frammentata.

In linea generale l'AIFA, oltre ad effettuare un controllo di tipo medico-scientifico sull'opportunità di distribuire in Italia determinati farmaci, e più in generale, trattamenti medico farmacologici, decide quali sono i farmaci di cui deve essere garantito il rimborso su tutto il territorio nazionale.

D'altro canto, grazie alla federalizzazione delle politiche di spesa sanitaria, anche alcuni Enti territoriali hanno acquisito potere decisionale su tali scelte. In particolare, le Regioni non hanno il diritto di escludere farmaci dalla lista nazionale dei rimborsi ma possono integrare l'elenco dei farmaci rimborsabili a seconda delle esigenze specifiche del territorio e delle loro disponibilità economiche, sia per quanto riguarda i farmaci a distribuzione diretta che per quelli distribuiti all'interno degli ospedali. Inoltre, gli stessi ospedali hanno una certa autonomia sull'integrazione incrementale della lista dei farmaci rimborsabili.

In ottica di ottimizzazione dell'attività degli *stakeholder* istituzionali, le politiche di intervento regolatorio hanno cercato di limitare l'eccessiva variabilità nel comportamento prescrittivo dei medici a livello regionale, fornendo un maggior livello di informazione e maggiori incentivi finanziari, nonché un controllo diretto di tale attività. In particolare, il potere prescrittivo su molti farmaci è passato dai medici di medicina generale (MMG) agli specialisti.

Queste modifiche della struttura del SSN hanno comportato la necessità di un'evoluzione anche nella gestione della diffusione dell'informazione scientifica da parte delle aziende farmaceutiche, le quali sono limitate dalla legislazione per quanto riguarda i canali pubblicitari. In effetti, le aziende farmaceutiche non possono promuovere liberamente i propri prodotti utilizzando i canali classici di informazione, ma devono attenersi alla diffusione di informazioni prettamente scientifiche ai soggetti che hanno la formazione adeguata per comprenderle.

Se inizialmente gli interlocutori privilegiati erano proprio gli MMG ed i farmacisti, oggi lo scenario è completamente cambiato. Lo spostamento del potere decisionale in merito all'adozione del farmaco, avvenuto tramite la *devolution*, ed in seguito alla razionalizzazione del potere prescrittivo degli MMG, ha ampliato notevolmente la platea degli interlocutori delle azien-

de farmaceutiche. A ciò va aggiunto che lo stesso utente finale, il paziente, è diventato più consapevole e più influente sulle scelte del medico. Grazie all'enorme quantità di informazione scientifica disponibile sul web e alla nuova capacità associativa che la rete fornisce, il paziente interviene sempre più attivamente sulle decisioni inerenti la sua salute e sulle scelte di politica economico-sanitaria, attraverso le associazioni di pazienti.

Infine, le politiche pubbliche nel mercato farmaceutico regolano anche il prezzo *ex factory* dei farmaci rimborsabili, che non viene definito liberamente dall'azienda produttrice, ma viene fissato o contrattato in accordo con gli organi statali (in particolare con l'AIFA).

Tali innovazioni hanno influito in maniera considerevole sull'attività delle aziende farmaceutiche in Italia. Tale attività viene, infatti, enormemente influenzata dall'operato dei Ministeri competenti (Salute, Industria, Tesoro), dai comitati tecnici di supporto alle azioni politiche, dagli stakeholder istituzionali, dai pazienti e dal grado di decentralizzazione del processo decisionale.

Ciò ha reso il mercato farmaceutico in Italia sostanzialmente molto frammentato e dopo anni di stabilità continuativa, che ha rasentato l'immobilismo, ha comportato un momento di notevole evoluzione.

Tutti i periodi di cambiamento richiedono forti azioni innovative e risulta chiaro (Jommi, 2012) come non sia più sufficiente il metodo del marketing farmaceutico tradizionale, focalizzato principalmente sulla "pressione promozionale" rivolta agli MMG. La struttura classica della forza vendita delle aziende farmaceutiche, saldamente legata alla figura dell'Informatore Scientifico del Farmaco (ISF), risulta inadeguata per le nuove sfide che pone il mercato farmaceutico italiano.

L'esigenza, percepita in maniera sempre crescente è quella di figure professionali più complesse che sappiano affrontare i problemi di accesso al mercato ad un livello più generale ed organico, interfacciandosi con tutti gli *stakeholder* e i decisori implicati nell'azione di adozione di un farmaco. L'azienda farmaceutica ha la necessità di sviluppare al suo interno le competenze per accedere al mercato del farmaco in Italia: ha bisogno del "Market Access Manager" (MAM).

A questo punto sorge, però, una domanda: chi è il MAM?

La richiesta di MAM

Se la definizione delle attività inerenti il Market Access (MA) per il mercato farmaceutico non è semplice, delineare la figura professionale

che deve gestire tali attività è una vera sfida. Vincere questa sfida può garantire notevoli vantaggi competitivi alle aziende che riescano a creare, al loro interno, la struttura di MA più efficiente/efficace, che meglio si adatti al nuovo livello di competitività del mercato.

Le fonti di letteratura in merito a questo argomento sono ancora limitate e solo recentemente sono state pubblicate le prime indagini relative al territorio italiano. Tra queste, possiamo rilevare due filoni principali di informazione: da una parte, è stata studiata la richiesta di figure aziendali inerenti il MA vista attraverso “gli occhi” delle Risorse Umane delle aziende farmaceutiche; dall'altra, è stata presa in considerazione la visione che i manager delle farmaceutiche hanno di questa nuova funzione aziendale.

Allo scopo di capire come siano state esplicitate, da parte delle Risorse Umane, le esigenze aziendali relativa al MA, possiamo far riferimento a due ricerche diffuse di recente.

In primo luogo, i risultati della ricerca “Analisi e valutazione delle esigenze in ambito formativo dell'Area farma” indicano che la richiesta di esperti in MA è ancora embrionale, ma mostra un trend crescente. Questo progetto, condotto dal B-ASC (Bicocca Applied Statistics Center) e finanziato da Adecco Formazione, è nato con l'obiettivo di analizzare le esigenze attuali e le aspettative future in ambito formazione e sviluppo, delle Risorse Umane delle aziende operanti nel settore farmaceutico e medicale.

Dall'indagine¹, presentata durante l'omonimo convegno², è risultato che gli interventi formativi in ambito MA non sono stati pienamente sviluppati in passato, ma vengono percepiti come il “*trait d'union* tra le aziende farmaceutiche e le strutture sanitarie locali” (Il Sole24ore Sanità, 2013), ed in quanto tali rappresentano la base su cui sviluppare le nuove politiche commerciali dall'azienda.

Questi risultati preliminari possono essere integrati con le informazioni che emergono dalla seconda parte di una ricerca focalizzata in maniera specifica sul MA nelle farmaceutiche (Falotico, 2011). Per raggiungere gli scopi dell'indagine, ossia definire la figura del responsabile delle attività di MA, è stata effettuata una rilevazione delle offerte di lavoro

¹L'indagine è stata condotta con la metodologia Delphi (tre step di analisi sequenziali, ciascuno dei quali eseguito come feedback rispetto al precedente) ed ha coinvolto 20 responsabili della formazione di aziende dell'area Pharma, tra cui alcune multinazionali operanti in Italia. La rilevazione si è conclusa nel mese di giugno 2013.

²Convegno “Analisi e valutazione delle esigenze in ambito formativo dell'Area farma”, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano 9 ottobre 2013.

inerenti il Market Access pubblicate su Internet nel periodo tra Marzo e Agosto del 2011.

Da alcuni siti di recruiting online sono stati estratti ed analizzati 20 annunci da cui risulta che le figure ricercate dalle aziende farmaceutiche nell'ambito del MA sono di livello manageriale, con una consistente esperienza lavorativa nel settore (in media quasi 6 anni): la figura ricercata è il Market Access Manager.

Riguardo alle competenze richieste al MAM, non c'è un'indicazione univoca, e facendo riferimento all'ISFOL (Istituto per lo Sviluppo della Formazione Professionale dei Lavoratori) e, in particolare, alla sezione dedicata alla descrizione delle figure professionali più diffuse nel mondo del lavoro, le caratteristiche richieste forniscono un quadro molto vicino all'area Commerciale/Marketing ed a quella di manager della Sanità. In sostanza, la visione di *base-line* che emerge richiama quella di un informatore del farmaco con maggiori responsabilità all'interno dell'azienda.

I dati relativi alle principali funzioni ed attività associate al MAM confermano tale indirizzo. Il punto ritenuto più rilevante risulta essere l'attività di gestione dell'accesso al mercato del farmaco in generale, ed in particolare, ai proutuari medici.

La mancanza di una visione univoca risulta evidente, mostrando una dissolvenza dei contorni dalle figura del Market Access Manager, che nella sua definizione si trova spesso a sconfinare nell'attività di commerciale/esperto marketing, da una parte, e a quello di giurista d'azienda dall'altra, mantenendo al contempo una forte connotazione di esperto in sanità.

Le evidenze presentate fin qui offrono una visione della figura del responsabile del MA filtrata attraverso la percezione delle Risorse Umane. Per completare il profilo del MAM è opportuno prendere in considerazione l'idea che i manager delle aziende farmaceutiche italiane si sono fatti di questa nuova funzione aziendale.

Utile a tale scopo è la seconda parte dell'articolo precedentemente citato (Falotico, 2011) che riguarda un'indagine atta ad identificare le attività concretamente svolte nell'ambito del Market Access, nonché le funzioni attribuite ai responsabili di tale settore³.

³La rilevazione è stata effettuata su un gruppo di manager di importanti case farmaceutiche operanti in Italia che hanno partecipato ad un convegno sul MA. A questi soggetti è stato somministrato un questionario strutturato multiresponse, autocompilato via web, inerente le attribuzioni specifiche del Market Access in ciascuna azienda. I risultati ottenuti dai 14 rispondenti sono stati analizzati con l'obiettivo di delineare le caratteristiche distintive di tale insieme di funzioni.

Quello che emerge dalla ricerca è una marcata disomogeneità delle risposte: non ci sono definizioni che riescano ad accomunare almeno la metà dei rispondenti e, in particolare, appare molto interessante il dato relativo alla collocazione della funzione all'interno dell'organigramma aziendale. Qui si presenta la massima dispersione: un'uguale percentuale di rispondenti aggrega il MA alla Direzione Affari istituzionali/public affairs/regional affairs, alla Direzione Marketing, alla Direzione Commerciale, alla Direzione Pricing & reimbursement/ Health Economics o lo considera come direzione autonoma.

I risultati di questa indagine danno un'immagine parziale, ma molto chiara, della sostanziale disorganicità della caratterizzazione del MA. Non è stata fornita una definizione univoca o generalmente accettata e neppure un elenco esaustivo delle attività/funzioni attribuite a tale figura aziendale. Il fatto che non solo manchino definizioni condivise fra i vari operatori, ma che gli stessi, in molti casi, non siano in grado di effettuare una scelta univoca, è l'indicatore di una situazione di notevole incertezza.

Con un obiettivo simile è stata svolta una rilevazione (Jommi, 2012) su 43 importanti aziende del settore farmaceutico in Italia (80% del mercato retail + ospedaliero). Hanno partecipato 21 aziende (con una copertura del 56,8% del volume delle vendite e del 70,4% del mercato) rappresentative della popolazione indagata.

I risultati principali dell'indagine rivelano che il MA è essenzialmente associato alle strategie di Public Affairs e di gestione di prezzi e rimborsi (P&R). Inoltre, le aziende i cui rispondenti vedono il MA più associato ad attività commerciali, investono maggiori risorse in azioni volte alla penetrazione dei mercati.

Per quanto riguarda gli strumenti aziendali che sono stati associati al MA, essi possono essere sintetizzati in:

- strumenti che aumentano la conoscenza del target di riferimento;
- strumenti che danno evidenza del valore aggiunto del farmaco e della sostenibilità finanziaria della sua adozione per i payer.

Questi ultimi hanno come obiettivo quello di far rilevare che nell'adozione del farmaco non deve essere preso in considerazione il solo costo diretto dello stesso. L'adozione deve essere valutata in relazione al risparmio di risorse economiche che consente al sistema sanitario pubblico (costi di ospedalizzazione, *compliance* ecc.).

Inoltre le aziende farmaceutiche sono molto interessate agli strumenti che permettono di favorire l'accesso al mercato regionale del farma-

co, un mercato che sembra di più difficile penetrazione rispetto a quello nazionale. In effetti, dall'indagine risulta che il rapporto con l'AIFA è più semplice da gestire rispetto a quello con i responsabili locali delle politiche di adozione dei farmaci.

Infine, i risultati della ricerca evidenziano come le aziende per cui le funzioni di MA ricadono sotto le direzioni del Public Affair preferiscano indirizzare le proprie attività verso i decisori centrali, producendo dossier su valore aggiunto e sostenibilità finanziaria dell'adozione; d'altro canto, le aziende che gestiscono il MA come insieme di funzioni inerenti la direzione Marketing o Vendite, utilizzano piuttosto mezzi tradizionali e preferiscono approcciarsi specificatamente ai decisori locali.

Se da un lato, le aziende farmaceutiche mostrano di avere le idee piuttosto vaghe per quanto riguarda la definizione delle funzioni associate al MA, d'altro canto, hanno già messo in atto delle operazioni di ristrutturazione aziendale per affrontare le sfide proposte dall'evoluzione del mercato farmaceutico in Italia.

Le nuove figure aziendali introdotte hanno un indirizzo prettamente lobbistico. Questa tendenza non deve far pensare che l'obiettivo principale dell'interazione con la Pubblica Amministrazione sia limitato al raggiungimento di accordi favorevoli per l'azienda. Le attività di lobbying sono principalmente guidate dalla necessità di ridurre il più possibile l'incertezza legata all'eccessiva frammentazione della struttura decisionale dell'apparato pubblico responsabile del settore farmaceutico.

Per raggiungere queste finalità, quando non sono state potenziate le strutture interne di Public Affairs, è stata appositamente introdotta, all'interno delle Divisioni Marketing, la figura del Key Account Manager (KAM) che rappresenta un primo passo nell'evoluzione delle modalità con cui l'azienda farmaceutica si avvicina ai decisori istituzionali (Ghislandi, 2012). Il KAM lavora nell'ambito delle vendite, ma con il più ampio obiettivo di accrescere i vantaggi acquisibili dalla trattativa con le Pubbliche Amministrazioni, tenendo conto del punto di vista degli interlocutori istituzionali.

Il rafforzamento dello *shift* da una visione puramente commerciale del rapporto delle farmaceutiche con le amministrazioni locali, ad una filosofia più relazionale, ha indotto molti operatori del settore ad implementare il RAM (Regional Affairs Manager), in qualità di responsabile della mediazione tra azienda e funzionari regionali.

Per comprendere come si esplichi tale funzione di mediazione è

stata condotta una ricerca (Ghislandi, 2012) volta ad indagare diversi aspetti dell'introduzione del RAM all'interno del flusso di interazioni fra pubbliche amministrazioni regionali e aziende farmaceutiche⁴.

Dalla ricerca emerge che il numero di RAM in azienda varia da 7 a 13 e che il ruolo viene ricoperto, il più delle volte, da ex responsabili del settore commerciale (KAM e Manager di area), portatori di un notevole bagaglio di conoscenze del mercato, ma spesso sprovvisti di competenze specifiche in materia di Public Affairs. In effetti il mandato dei RAM non risulta ben definito ma, nella pratica, appare evidente uno sbilanciamento verso la componente commerciale, rivelata anche dalle modalità di *assessment* delle *performance*, basate sia sul raggiungimento dell'obiettivo di introduzione del farmaco nel prontuario regionale sia sul livello delle vendite regionali.

Dalla parte di indagine riservata ai rappresentanti di Farindustria emerge un quadro generale in cui spicca il basso grado di coordinamento tra le attività portate avanti a livello regionale dalle singole imprese e l'azione di ambito nazionale dell'associazione di categoria.

Tutto questo si riflette perfettamente sull'opinione che i funzionari pubblici hanno della figura del RAM. Raramente gli intervistati li prendono in considerazione nelle loro decisioni e non li ritengono di supporto al loro lavoro. L'opinione comune è che i RAM manchino di capacità di interazione e che la loro attività consista principalmente nel venire in possesso, prima della concorrenza, di informazioni utili all'azienda farmaceutica per essere in grado di fare previsioni.

Bisogna notare, però, che il livello di interazione con le aziende farmaceutiche che i funzionari pubblici considerano ottimale è ambiguo. Da un lato, viene auspicata una maggiore collaborazione tesa a tenere in considerazione anche il punto di vista delle farmaceutiche nelle decisioni istituzionali, dall'altro, l'attività di lobbying viene vista ancora con un certo sospetto. Molto apprezzata risulta, invece, l'azione svolta a livello aggregato da Farindustria. Questa attività, oltre a garantire maggiore trasparenza e un più alto rispetto dell'etica, viene apprezzata anche perché rappresenta un utile supporto all'attività della Pubblica Amministrazione, sia per l'ap-

⁴Sono state intervistate diverse tipologie di interlocutori ed a ciascuno è stato chiesto di approfondire un aspetto differente dei temi di ricerca. Hanno partecipato i coordinatori a livello nazionale dei RAM di 6 delle maggiori aziende farmaceutiche operanti in Italia (per una copertura del 60% del mercato), i responsabili degli affari regionali di Farindustria (l'associazione di categoria) e gli amministratori pubblici di 9 delle 20 regioni italiane (rappresentative del 60% della popolazione totale).

porto informativo sia per il notevole risparmio di tempo che consente.

KAM e RAM sono i primi tentativi delle aziende farmaceutiche di attuazione di una seria politica di MA e come tali mostrano ancora seri limiti. Appare evidente la necessità di razionalizzare alcune attività, predisponendo un più stretto coordinamento a livello aziendale, e riducendo drasticamente la sovrapposizione di competenze, nonché la frequenza di contatti da parte di differenti rappresentanti dell'azienda con lo stesso interlocutore, onde evitare reazioni di repulsione.

La strada suggerita è quella di un maggior sviluppo del Public Affairs, a scapito delle politiche commerciali di breve periodo. Tutte queste considerazioni devono essere messe in primo piano al momento di definire le competenze richieste e le mansioni affidate al MAM.

Lo scopo del presente lavoro è quello di fornire un ulteriore contributo alla definizione di MAM, esponendo i risultati di una ricerca avente come obiettivo ancora una volta gli operatori del MA nel mercato farmaceutico. Nello specifico, la presente indagine si rivolge ai soggetti che hanno partecipato al corso di perfezionamento in ambito MA. Questi soggetti rappresentano un'interessante fonte informativa, oltre che per la loro partecipazione al corso, anche perché possiedono un'esperienza pregressa, più o meno approfondita, nel mondo farmaceutico. Le loro risposte hanno consentito l'acquisizione di informazioni sulla caratterizzazione delle attività connesse al MA che circola nel mondo farmaceutico e sui contenuti veicolati dal mondo accademico in merito a questo argomento.

Per ottenere questo risultato, ai soggetti è stato somministrato un questionario prima della partecipazione al corso di perfezionamento in MA di seguito riportato, ed uno a lezioni ultimate. Le risposte sono state esaminate tramite una tecnica di analisi testuale descrittiva che ha evidenziato come la definizione nel MA in ambito aziendale sia ancora piuttosto vaga. I risultati del dopocorso indicano, però, una maggiore focalizzazione delle risposte intorno ad una più circoscritta definizione del MA.

Il caso studio

L'opportunità di effettuare la ricerca di cui si tratta nel presente lavoro è sorta nell'ambito dell'erogazione del corso di perfezionamento dal titolo "Market Access in life science" tenutosi presso l'Università degli Studi di Milano-Bicocca nel 2013.

Questo corso post-laurea rappresenta una delle nuove attività didattiche universitarie finalizzate a consolidare le conoscenze dei discenti nell'ambito del MA. In effetti, gli obiettivi del corso riguardano principalmente:

1. la definizione e la caratterizzazione della figura professionale del MAM;
2. le tecniche di misurazione e di analisi del mercato *life science*;
3. le peculiarità del settore, con particolare riguardo all'identificazione e all'approccio agli interlocutori;

La definizione e la caratterizzazione della figura professionale del MAM è fondamentale poiché, da quanto esposto precedentemente, risulta chiaro che all'interno delle farmaceutiche tale funzione aziendale è ancora circondata da un alone di vaghezza.

Nell'ambito del corso, il responsabile del MA viene presentato come il professionista del Market Access che si occupa della gestione dei diversi canali di approccio al mercato *life science*, declinando di volta in volta comportamenti e mettendo in atto strategie diverse a seconda degli interlocutori e dell'area di loro appartenenza.

Al Market Access viene attribuita una marcata connotazione commerciale, ma anche la capacità di gestire reti di relazioni. L'attività richiede elevate capacità organizzative e competenze adeguate per valutare correttamente aspetti legali e contrattuali. In un settore come quello farmaceutico, l'accesso al mercato è soggetto a vincoli e restrizioni atti a favorire la sostenibilità del sistema sanitario pubblico, da cui la crescente attenzione da parte dei *payer* all'analisi del valore reale dei prodotti farmaceutici.

Il responsabile delle politiche di MA viene presentato come il soggetto deputato a cogliere le opportunità di collaborazione con i vari *stakeholder* e di dialogo con le istituzioni atte a dimostrare il valore terapeutico, economico e sociale dei prodotti.

La struttura del corso ha un carattere molto applicativo, fortemente contestualizzato grazie anche alla partecipazione, dal lato della docenza, di realtà aziendali accreditate nell'ambito della consulenza nel settore farmaceutico⁵ che hanno consentito di affiancare alla struttura accademica del corso uno stretto contatto con il mondo dell'azienda.

⁵I due principali partner del corso di perfezionamento sono state le aziende di consulenza Quintiles e Trevisearch.

Date le caratteristiche del corso di perfezionamento, è stato possibile, nella ricerca, mettere in luce quale sia l'idea che gli intervistati avevano sul MA prima di partecipare alle lezioni e come essa sia evoluta in seguito alle specifiche attività formative.

Collezione dei dati e Metodologia

Lo strumento utilizzato per la rilevazione dei 23 partecipanti al corso è il *Centoparole* (Mariani, 2008) auto-somministrato. Il *Centoparole* è una tipologia di rilevazione generalmente applicata ai contenuti delle domande aperte e consiste appunto nell'imporre un limite massimo di circa un centinaio di parole alle dimensioni della risposta. Questo vincolo al numero dei termini offre alcuni vantaggi, tra cui quello di operare su testi comparabili in termini di numero di parole contenendo gli effetti di diversa ricchezza lessicale, inoltre aiuta il rispondente a concentrarsi sui concetti e le parole chiave.

La parte più interessante dell'indagine consiste nel fatto che lo stesso questionario è stato proposto prima e dopo lo svolgimento del corso, consentendo di rilevare sia la concezione generale che i soggetti avevano del MA sia le modifiche che ha subito tale visione a seguito di un corso accademico d'indirizzo.

La domanda è volutamente molto generale allo scopo di cogliere il maggior numero di sfaccettature del fenomeno. Data la vaghezza che ancora caratterizza la definizione che gli operatori del settore farmaceutico danno del MA, indagare il fenomeno con una domanda aperta offre maggiori opportunità informative rispetto ad una serie di domande predefinite a risposta chiusa, magari più dettagliate, ma sicuramente più restrittive.

D'altronde, l'utilizzo di dati testuali non deve far pensare che sia necessaria una valutazione qualitativa del fenomeno e che un'indagine quantitativa sia negata. Gli ultimi sviluppi dell'analisi testuale quantitativa permettono di trarre informazioni in maniera automatica da testi codificati in linguaggio naturale. In aggiunta, l'analisi testuale quantitativa garantisce un'elaborazione più oggettiva rispetto ad un'analisi critica classica.

Il metodo utilizzato in questo lavoro ha permesso una rappresentazione delle risposte fornite dai partecipanti al corso estremamente interessante che prende il nome di Word Clouding.

Ciascuna risposta è stata considerata come un documento a sé

e tutti i documenti di ognuna delle due rilevazioni sono stati riuniti in modo da ottenere due dataset, ciascuno dei quali, nell'analisi testuale, prende il nome di *corpus*. La procedura di analisi quantitativa del testo (Bolasco, 2004) prevede un trattamento preliminare dei *corpus*, consistente nella "pulizia" dei dati, ovvero nell'eliminazione dal *corpus* delle componenti testuali che non apportano informazioni⁶.

Il trattamento preliminare del testo non si è limitato all'eliminazione di elementi non informativi dal *corpus* ma ha richiesto anche operazioni di omogeneizzazione più complesse. In particolare, in maniera automatica, sono state espletate operazioni aventi lo scopo di ridurre le differenze fra i concetti espressi e la forma con cui sono stati presentati.

Ciascun termine presente nel testo è stato sottoposto a disambiguazione in modo che fosse chiaro a quale specifico significato facesse riferimento la forma testuale con cui era stato rappresentato. Inoltre sono stati aggregati gruppi di parole che hanno significato unitario (la parola Market Access è un perfetto esempio in tal senso) e sono stati codificati sotto un'unica forma testuale comune tutti i sinonimi di uno stesso concetto⁷.

Il risultato ottenuto è stato rappresentato graficamente tramite la tecnica di Word Clouding. Questa modalità di visualizzazione di dati testuali identifica ogni parola tramite la sua trascrizione alfabetica e ne rappresenta la frequenza con cui si presenta nel testo tramite la dimensione del font impiegato. Il Word Clouding consente di fornire una rappresentazione particolarmente informativa dei concetti contenuti nel *corpus*, certamente più efficace di un grafico classico, che risulterebbe illeggibile data l'elevata numerosità degli elementi in analisi.

Tale tecnica viene comunemente utilizzata nel web per rappresentare i risultati dell'attività dei motori di ricerca allo scopo di rendere evidenti relazioni fra temi di ricerca che con il classico elenco dei link potrebbero sfuggire. In effetti, il Word Clouding facilita notevolmente anche il confronto visuale dei rapporti all'interno dello stesso *corpus*. In

⁶Questo procedimento comporta la rimozione delle parole contenute in una *stop list* (elenco contenete segni di interpunzione, articoli, preposizioni e parole di uso comune, irrilevanti ai fini dell'analisi) per rendere i risultati più facilmente interpretabili. La definizione della *stop list* ha una parte di contenuto comune a tutta la lingua italiana ma può essere integrata aggiungendo elementi peculiari dello specifico campo di analisi. Nel presente lavoro non è stato ritenuto opportuno contestualizzare l'analisi, data la generalità della domanda, per cui non sono state apportate modifiche alla *stop list* generale.

⁷Il trattamento preliminare dei dati è stato effettuato utilizzando il software gentilmente fornito dalla società Synthema.

questo caso particolare, il Word Clouding ci consente di effettuare confronti fra le frequenze di due parole diverse all'interno dello stesso *corpus* o della stessa parola all'interno di corpus diversi.

Gli intervistati

I risultati dell'indagine sono particolarmente rilevanti sebbene il numero degli intervistati non sia elevato. In effetti la maggior parte dei 23 rispondenti ha, o ha avuto, una consistente esperienza nel mercato farmaceutico italiano.

I soggetti, equidistribuiti per sesso, hanno un'età compresa tra i 28 ed i 55 anni. La classe d'età più frequente è quella che va dai 40 anni in su (65,2%), mentre solo una piccola percentuale di essi (8,7%) è costituita da individui sotto i 30 anni che hanno da poco fatto il loro ingresso nel mondo del lavoro.

Per quanto riguarda la formazione accademica, tutti i rispondenti hanno un titolo di studio universitario; la maggior parte di essi (78,3%), possiede una laurea scientifica e, in particolare, in farmacia (34,8%), in scienze biologiche (34,8%) o in medicina/biotecnologie mediche (8,7%). Il restante 21,7% ha una formazione per lo più attinente all'area economico-giuridica (*Tabella 1*).

Tabella 1 - Tipologia di laurea dei rispondenti

FORMAZIONE		
Laurea Scientifica	Laurea in farmacia	34,8%
	Laurea in medicina e biot. mediche	8,7%
	Laurea in scienze biologiche	34,8%
	Totale lauree scientifiche	78,3%
Altro		21,7%
Totale		100,0%

Fonte: B-asc, elaborazione su dati di ricerca

L'82,6% dei partecipanti, al momento della rilevazione, ha un'occupazione. Fatta eccezione per un rispondente che risulta neo-laureato, tutti i soggetti intervistati hanno avuto almeno un'esperienza lavorativa, di durata variabile, all'interno di aziende farmaceutiche

(Tabella 2). La percentuale di individui con esperienza nel mercato farmaceutico fino ai 10 anni è pari al 30,4%. Il 39,2% degli intervistati ha avuto tra i 10 ed i 20 anni di esperienza e nel 26,1% dei casi i rispondenti hanno un'esperienza ultraventennale.

Tabella 2 - Distribuzione di frequenza dell'esperienza lavorativa in aziende farmaceutiche

ESPERIENZA LAVORATIVA	
Nessuna esperienza	4,3%
Fino a 10 anni	30,4%
Da 10 a 20 anni	39,2%
Più di 20 anni	26,1%
Totale	100,0%

Fonte: B-asc, elaborazione su dati di ricerca

Per ciò che riguarda i ruoli ricoperti, tra i 22 rispondenti che hanno lavorato in aziende farmaceutiche, c'è una predominanza di figure vicine all'area commerciale (68,2%), tra cui: Informatori Scientifici del Farmaco (31,8%), *Marketing & Sales Manager* (22,8%) e *Product specialist* (13,6%).

C'è poi una piccola percentuale di individui che ha svolto le attività di Market Access Manager (13,6%); il restante 18,2% invece si divide tra coloro che hanno svolto le attività di *Health Economist*, *Regional Key Account Manager* e *Product Manager*.

Tabella 2 - Ruoli ricoperti dai rispondenti all'interno delle aziende farmaceutiche

RUOLI RICOPERTI	
Informatore Scientifico del Farmaco	31,8%
<i>Marketing & Sales Manager</i>	22,8%
Market Access Manager	13,6%
<i>Product specialist</i>	13,6%
Altro	18,2%
Totale	100,0%

Fonte: B-asc, elaborazione su dati di ricerca

Le motivazioni che hanno spinto i soggetti a partecipare al corso di perfezionamento sono varie. Alcune aziende farmaceutiche hanno ritenuto opportuno inviare delle risorse interne per consentire loro un consolidamento delle informazioni relative a questa nuova funzione aziendale (34,8% dei partecipanti).

Nella maggior parte dei casi, però, i partecipanti sono persone con esperienza del mondo farmaceutico che hanno percepito in autonomia l'interesse circolante nel settore riguardo al MA ed hanno deciso di investire su un'area in evoluzione.

Risultati

Prima di presentare i risultati è necessario specificare che il numero di termini differenti utilizzati per descrivere il MA sia nella prima che nella seconda rilevazione, è molto alto (394 in un caso e 320 nell'altro). Per consentirne un'analisi più organica è stata effettuata, oltre al trattamento preliminare dei *corpus*, un'ulteriore riduzione dimensionale eliminando tutte le parti del discorso diverse dai nomi, che in questa analisi rappresentano le parole maggiormente portatrici di significato.

Per aumentare l'adattabilità della rappresentazione grafica sotto forma di Word Cloud, è stato indispensabile imporre un limite superiore alla dimensione del font associato al termine più frequente. Ciò ha comportato l'esigenza di escludere dall'analisi tutti i termini con una frequenza talmente bassa da rendere illeggibile il font associato. Quanto rimasto è stato rappresentato nelle *Figure 1 e 2*.

Il primo impatto visivo permette una considerazione non necessariamente scontata. Le parole più evidenti, in entrambi i *corpora*, sono sicuramente "mercato" e "farmaco". Tale configurazione non si presenta certo inaspettata anche perché una definizione didascalica del MA potrebbe essere ridotta a: "l'insieme di attività che consentono al FARMACO l'accesso al MERCATO".

In effetti, possiamo notare che anche la parola "accesso", sebbene meno rilevante, si presenta con una frequenza non trascurabile e, soprattutto, costante in entrambe le rilevazioni. Ma il fatto che una parola abbia una frequenza tale da permettergli di spiccare fra le altre, non comporta necessariamente che sia portatrice di un maggior contenuto informativo.

La frequenza delle parole “farmaco” e “mercato” sono indicative di questo fenomeno, ma lo è ancora più il caso dello stesso termine “Market Access”. Il vasto impiego che ne viene fatto nel primo *corpus*, evidente dalla figura 1, non può far pensare che il “Market Access” sia il concetto caratterizzante il MA, perché ciò sarebbe una evidente tautologia. La sua frequenza ha un secondo livello di interpretazione, proprio a causa della ridondanza del risultato preliminare.

Il ripetersi frequente del termine oggetto della rilevazione è un classico modo di riformulare la domanda allo scopo di riempire di contenuti la definizione di un concetto che non è ben chiaro all’intervistato. In pratica questi risultati ci portano ad ipotizzare che i rispondenti abbiano usato nelle loro risposte il termine “Market Access” quasi come una stampella per puntellare affermazioni delle quali non erano abbastanza convinti.

Questa ipotesi renderebbe conto del fatto che, invece, nella seconda rilevazione (*Figura 2*) lo stesso termine risulta molto ridimensionato, tendendo a scomparire. Questa riduzione potrebbe essere giustificata in diversi modi.

Da un lato, la frequenza del corso ha permesso ai rispondenti di chiarire dubbi e integrare informazioni, aumentando il livello di fiducia nelle proprie affermazioni e facendo venir meno l’effetto-stampella nei soggetti.

D’altro canto, il termine “Market Access” potrebbe essere stato sostituito con sinonimi specifici associati all’acquisizione di nuove conoscenze derivate dall’aver seguito il corso. Entrambe le ipotesi indicano un’evoluzione della definizione di MA.

Nel considerare la modifica dei concetti associati al MA ed in particolare alle sue attribuzioni, risulta comune ad entrambe le rilevazioni il riferimento diretto al responsabile del MA, evidenziato dalla rilevanza del termine “figura” all’interno di entrambi i *corpus* per una parte dei rispondenti. Inoltre, viene messo in evidenza l’ambito di azione locale (“regione”) della figura professionale.

Invece, per quanto riguarda le funzioni associate al MA, notiamo nella prima rilevazione una prevalenza di concetti legati alla funzione commerciale, focalizzata sul farmaco (“prodotto”, “dispositivo”, “paziente”), con l’obiettivo di entrare nelle liste di rimborsabilità (“prontuario”, “registrazione”) al fine di favorire l’“azienda farmaceutica”.

Tali termini risultano notevolmente ridimensionati nella secon-

da rilevazione a favore di concetti legati agli *stakeholder* emergenti del MA (“SSN”, “interlocutore”) e ad una concezione più relazionale della figura del MAM indicati dai termini “attività”, “capacità”, “funzione”, “insieme”, “strategia” che spostano il fulcro del MA verso una visione più relazionale del fenomeno.

Con l’obiettivo di dare una dimostrazione concreta di quanto detto, di seguito vengono riportate le risposte di un intervistato alla richiesta di definire il Market Access, prima e dopo aver frequentato il corso.

Risposta pre corso:

*Definirei il **market access** come le politiche, le relazioni, le attività tutto ciò che è ottimale ed efficace per l’accesso del prodotto-farmaco al mercato.*

***Market access** è quindi un’attività di raccolta di informazioni, studio, ricerca di dati e notizie, monitoraggio dei fenomeni più importanti atti a conoscere il mercato in tutti i suoi aspetti, finalizzato al lancio di nuovi prodotti, ma anche al mantenimento e rafforzamento della posizione di quelli già presenti nello stesso.*

*Infine il **market access** è anche valutazione dei fenomeni dal punto di vista economico, statistico ed epidemiologico.*

Risposta post corso:

*Il **market access** è l’attività di taglio commerciale, caratterizzata dall’analisi di dati, volta alla formazione / costruzione di modelli (ad es. di costo-efficacia, costo-utilità, budget impact) che consentano di attribuire un determinato valore al farmaco anche al fine di garantire la sostenibilità da parte del SSN.*

È altresì l’attività di posizionamento e mantenimento del farmaco sul mercato. È attività istituzionale, di relazione con stato e regioni, e con gli stakeholder intermedi. Infine l’attività di intelligence, ricerca di informazioni, dati, studi, con continuo aggiornamento.

La tecnica del Word Clouding ha permesso di riassumere graficamente quanto è possibile ricavare dalla lettura critica di questo caso particolare.

Analizzando i concetti espressi nei due testi, il cambiamento verificatosi nella seconda risposta è evidente.

Da una definizione tendenzialmente didascalica, con frequenti ripetizioni e sostanzialmente tautologica (MA è “*tutto ciò che è ottimale ed efficace per l’accesso del prodotto-farmaco al mercato*”), il sog-

getto passa ad una caratterizzazione concreta, circostanziata.

Il rispondente mostra di aver compreso che oltre alla competenza commerciale, la figura del MAM deve sviluppare forti competenze relazionali. L'attenzione si focalizza sugli *stakeholder* che non sono più rappresentati dai soli prescrittori. L'interlocutore principale diventa la Pubblica Amministrazione e viene riservata particolare attenzione alle esigenze economiche di sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

Conclusioni

I vincoli di bilancio sempre più stringenti sulle attività del settore pubblico italiano hanno avuto notevoli ripercussioni sul mercato farmaceutico del Paese, trasformandosi in grandi sfide per le imprese farmaceutiche operanti in Italia.

L'aumento dei vincoli alla spesa sanitaria pubblica, nonché lo spostamento e frazionamento del potere decisionale fra i diversi *stakeholder* richiedono una ristrutturazione della classica attività di *marketing* delle aziende farmaceutiche.

Alla figura dell'Informatore Scientifico del Farmaco (ISF), attore principale nelle politiche commerciali standard, vengono ad affiancarsi figure di più ampio respiro che non indirizzano la propria attività esclusivamente al *prescrittore*, ma che interpretano in maniera più ampia l'interazione con i nuovi stakeholder del mercato.

Nasce l'esigenza di intraprendere e mantenere relazioni proficue con nuove entità influenti sulla politica pubblica del farmaco. Le aziende farmaceutiche devono tenere in considerazione, nella gestione delle loro attività, dei decisori a livello nazionale (AIFA, Ministeri, ecc.) e locale (Regioni, Ospedali, ecc.), nonché delle Associazioni dei pazienti, mettendo in primo piano le necessità di questi nuovi *stakeholder* allo scopo di intrattenere una proficua collaborazione.

Il primo tentativo della aziende vede la nascita di KAM e RAM. Queste figure sono destinate a confluire, in un futuro molto prossimo, sotto la direzione unica del Market Access Manager.

Purtroppo, sia le attività connesse al MA che le responsabilità delegate al MAM non sono di semplice e univoca definizione. Sono ancora poche le ricerche dirette a definire e circoscrivere le mansioni operative del MAM. Il presente lavoro si inserisce in tale filone di ricerca con

l'obiettivo di ricavare informazioni sulla visione che hanno le aziende farmaceutiche rispetto a tale nuova figura professionale.

È stata effettuata una rilevazione sui partecipanti al corso di perfezionamento post laurea dal titolo "Market Access in life science" e ad essi è stato chiesto di descrivere genericamente il Market Access. I soggetti analizzati, nella maggior parte dei casi, hanno già avuto consistenti rapporti con il mondo farmaceutico, quindi possono essere visti come fonte di informazione privilegiata.

Nel lavoro sono stati utilizzati gli strumenti dell'analisi testuale, che ha permesso di sintetizzare in maniera automatica le risposte alla domanda aperta. In particolare, è stato fatto ricorso alla rappresentazione grafica tramite Word Clouding, per lo studio dei termini utilizzati dai partecipanti nella descrizione del MA, prima e dopo la somministrazione del corso. Ciò ha reso possibile rilevare quale fosse lo stato delle informazioni su tale funzione aziendale e come la definizione si sia evoluta dopo la somministrazione di nozioni dettagliate.

Dai risultati ottenuti emerge che i soggetti dell'indagine, prima di partecipare al corso, danno una caratterizzazione piuttosto vaga della figura e delle mansioni del MAM, che si potrebbe interpretare come il riflesso delle idee che in merito circolano all'interno del mondo farmaceutico.

La frequenza del corso sembra aver contribuito, in primo luogo, ad aumentare il livello delle conoscenze dei partecipanti sull'argomento e, in secondo luogo, a riposizionare l'ambito operativo del MAM, spostando l'attenzione dalle attività puramente commerciali a quelle più vicine al Public Affairs.

Il presente lavoro è solo un altro passo verso la definizione del Market Access nell'ambito del mondo farmaceutico ma suggerisce diversi spunti di ricerca.

Un ulteriore avanzamento nella ricerca può derivare dallo studio della visione che le aziende farmaceutiche hanno del MA, e dal confronto con la concezione che di questa attività hanno gli interlocutori pubblici.

La stessa definizione della struttura decisionale pubblica nell'ambito del settore farmaceutico presenta dei punti poco chiari la cui analisi aiuterebbe a meglio strutturare le mansioni del MAM. Quello che appare certo è che il Market Access si appresta a diventare una potente leva di sviluppo nell'ambito del settore farmaceutico.

Bibliografia

- Bassanini F. (2011) *Prefazione*. In De Vincenti C, Finocchi Ghersi R e Tardiola A. “La Sanità in Italia. Organizzazione, governo, regolazione, mercato”. Collana: Quaderni di Astrid. Il Mulino, Bologna.
- Bolasco S. (2004), *Analisi multidimensionale dei dati. Metodi, strategie e criteri di interpretazione*, Ed. Carocci, Roma.
- Falotico, R. e Mariani, P. (2011). Il market access manager nel mondo farmaceutico: una prima definizione della figura professionale. *Quaderni di Management*, 54, 65-74.
- Fattore G (2012). The impact of the three crises on health in Italy: evidence and lack of adequate information systems. in *46th Scientific Meeting of the Italian Statistical Society*.
- Fattore G. (1999) Cost containment and reforms in the Italian National Health Service. In: Mossialos E. & Le Grand J., editors. *Health care and cost containment in the European Union*. Aldershot: Ashgate; 1999. p.513-46.
- Fattore, G. e Jommi, C. (2008). The Last Decade of Italian Pharmaceutical Policy. *Pharmacoeconomics*, 26(1), 5-15.
- Ghislandi, S., Armeni, P. e Jommi, C. (2012). The impact of generic reference pricing in Italy, a decade on. *Eur J Health Econ*, 1-11.
- Jommi, C., Otto, M., Armeni, P. e De Luca, C. (2012). Market access management by pharmaceutical companies in a complex environment: The Italian case study. *Journal of Medical Marketing: Device, Diagnostic and Pharmaceutical Marketing*, 12(2), 93-103.
- Il Sole 24 ore Sanità (2013), “Lo studio: il 100% delle aziende farmaceutiche investe in formazione”, 09 ottobre 2013.
- Mariani, P. e Ventre, G. (2008). Dottore ci dica! Il metodo dell’analisi testuale applicato ad una ricerca sulla medicina generale. In “Le sfide del sistema salute: opportunità innovative nel rapporto pubblico-privato”. Aboutpharma, Milano.
- Vanara F.(2008), *Aziende sanitarie: struttura dell’offerta, rapporto con l’ambiente e articolazione interna*, Tendenze nuove, n. 4.

