

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL – Medicină Socială**

**ANALIZA ACCESULUI PACIENȚILOR DIN
ROMÂNIA LA NOILE TERAPII INOVATIVE –
CANCERUL RENAL
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. Dana Galieta Mincă**

**Student-doctorand:
Alin Liviu Preda**

**Anul
2019**

Cuprins

Introducere	3
I. Partea generală	4
1. Cancerul Renal – Privire de ansamblu	4
2. Politici privind accesul la medicamente din perspectiva implicațiilor europene	4
II. Cercetarea personală	6
3. Scop, ipoteza de lucru și obiective generale.....	6
4. Metodologia generală a cercetării	6
5. Obiectivul 1: Analiza poverii bolii cancerului renal în România.....	9
5.1. Ipoteză de lucru și obiectivele specifice.....	9
5.2. Material, metodă și populație țintă.....	10
5.3. Rezultate.....	10
6. Obiectivul 2: Cartografierea procesului de introducere a Evaluării Tehnologiilor Medicale în România	11
6.1. Context general	11
6.2. Metoda utilizată pentru cartografierea procesului.....	11
6.3. Rezultatele procesului de cartografiere	12
6.4. Situația actuală a ETM în România.....	13
7. Obiectivul 3: Analiza îndeplinirii politicilor publice pentru accesul la medicamente în România	14
8. Obiectivul 4: Analiză de cost-eficacitate a tratamentului pentru Carcinomul Renal metastatic în România	15
8.1. Material și metodă.....	16
8.1.1. Structura modelului populației și comparatorul	16
8.1.2. Eficacitatea	16
8.1.3. Efectele adverse și utilitățile	16
8.1.4. Costurile	17
8.2. Rezultate.....	17
8.3. Analiza de sensibilitate.....	18
9. Concluzii și contribuții personale.....	18
Bibliografie	20

Introducere

Decalajul în ceea ce privește starea de sănătate între țările din Estul Europei (țări nou integrate în Uniunea Europeană) și cele din Vestul Europei (țări membre mai vechi ale UE) a evoluat pe o perioadă de timp îndelungată și a fost pe de o parte rezultatul tranziției de raportare a indicatorilor epidemiologici de tipul celor sintetici și “tradiționali” din categoria mortalitate generală, mortalitate infantilă și speranța de viață la naștere, către indicatori mai complecși care pot surprinde mult mai bine variațiile și caracteristicile populaționale și culturale, cum ar fi: prevalența bolilor ne-transmisibile, speranța de viață la momentul diagnosticului, calitatea vieții. Una dintre componentele majore ale speranței de viață la momentul diagnosticului în oncologie, precum și a calității vieții pe parcursul bolii este determinată de accesul pacienților la noile terapii inovative. Calitatea furnizării serviciilor medicale este strâns corelată de existența alternativelor terapeutice viabile pentru fiecare pacient în parte.

Evaluarea tehnologiilor medicale (ETM) reprezintă evaluarea sistematică a proprietăților, efectelor și/sau impactului unei noi tehnologii asupra sănătății. Evaluarea se poate adresa consecințelor directe, precum și consecințelor indirecte ale noilor tehnologii. Scopul său principal este de a informa decidenții din domeniul sănătății cu privire la cele mai bune intervenții. Cele mai multe țări europene au adoptat ETM pentru luarea deciziei privind rambursarea deși nu există un consens general cu privire la cea mai bună metodă. Pentru România, lipsa unei strategii naționale în acest domeniu și dezinteresul decidenților a amânat introducerea unei astfel de abordări pentru luarea deciziei.

La nivel internațional, demersurile de identificare a diferențelor între diferite alternative terapeutice după introducerea lor în sistemele de compensare este realizată cu o pondere scăzută, punându-se accent pe evaluările necesare luării deciziei înainte de includerea lor în sistemul de compensare. În această propunere de cercetare, considerăm că se pot surprinde mult mai bine particularitățile locale și efectele luării deciziilor asupra modalităților de tratament actuale.

I. Partea generală

1. Cancerul Renal – Privire de ansamblu

Simptomatologia clasică a carcinomului renal cu celule clare include triada durere în flanc, hematurie, și masă abdominală palpabilă, deși puțini pacienți sunt identificați în mod curent în acest fel. Aproximativ jumătate din cazuri sunt depistate în prezent prin examenele medicale de rutină, identificându-se întâmplător o masă în zona lombară în cursul unui examen ecografic sau radiografic, proporția acestui tip de cancer crescând odată cu creșterea numărului de investigații imagistice realizate în rândul populației ce are acces la acest tip de servicii medicale.

S-au emis o serie de ipoteze cu privire la etiologia acestui tip de cancer, existând trei categorii distincte de factori etiologici:

- Factori demografici
- Factori comportamentali
- Factori genetici

În anul 2012, la nivel mondial, au existat în total un număr de 14.1 milioane de cazuri noi diagnosticate cu cancer; 8.2 milioane de decese cauzate de cancer și 32.8 milioane de persoane diagnosticate cu cancer în intervalul de 5 ani de la diagnostic. 57% din totalul cazurilor noi de cancer, 65% din decesele cauzate de cancer și 48% din totalul cazurilor prevalente la 5 ani după diagnostic sunt înregistrate în regiuni ale globului mai puțin dezvoltate [1].

Managementul CRCC este provocator pentru clinician deoarece este rezistent la toate tratamentele convenționale precum chimioterapia sau radioterapia. Înțelegerea amănunțită a biologiei moleculare a acestui tip de cancer a permis cercetătorilor explorarea unor noi orizonturi în tratamentul acestuia inclusiv terapiile țintite ce interferează cu factorii tumorali de creștere și angio-geneza. Opțiunile terapeutice sunt reprezentate de: nefrectomia radicală; terapia cu citokine și terapia țintită.

2. Politici privind accesul la medicamente din perspectiva implicațiilor europene

Ideea "unor politici comune de sănătate" la nivelul Uniunii Europene (UE) a fost întotdeauna oarecum paradoxală. Pe de o parte, tratatele de bază ale UE nu au inclus un articol specific pentru sănătate până în anul 1992 și nici în acel moment rolul UE nu a fost unul clar delimitat și directiv. Absența prevederilor referitoare la sănătate din primele forme de reglementare și prevederile limitate și

vagi ale articolului tratatului specific pentru sănătate (articolul 168 din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene) a lăsat o mare parte a deciziilor la nivel național. Pe de altă parte au existat și alte prevederi referitoare la sănătate încă din anii 1950, acestea făcând parte din extinderea sistemelor de securitate socială, asigurând accesul la îngrijiri medicale de bază cetățenilor statelor membre UE. În momentul de față nu există o strategie unică cu un obiectiv legislativ adecvat la nivel întregii Uniuni, ci mai degrabă există o serie de obiective diferite ce sunt comune mai multor arii de activitate și interesează mai mult sau mai puțin statele membre.

Decidenții din statele membre duc o luptă permanentă pentru a aduce la un numitor comun obiectivele conflictuale privind politica medicamentului [2]:

- Oferirea accesului rapid și echitabil pentru cetățenii lor la medicamente inovative
- Stimularea inovației în industria farmaceutică în vederea adresării problemelor curente și viitoare la care trebuie să facă față sistemele de sănătate
- Adresarea incertitudinilor bugetare în privința asigurării sustenabilității financiare a sistemelor de sănătate
- Scheme bazate pe amortizarea costurilor unde producătorul returnează o parte din suma rambursată către plătitor;

Prima provocare legată de aceste scheme este faptul că sunt vagi și relative, acest fapt fiind pus și pe seama imposibilității de a surprinde varietatea de scheme posibile considerate în contextul clinic și economic al fiecărui medicament. A doua provocare este lipsa unei imagini clare cu privire la amploarea acestor scheme.

II. Cercetarea personală

3. Scop, ipoteza de lucru și obiective generale

Scopul lucrării este de a estima fezabilitatea introducerii metodelor de Evaluare a Tehnologiilor Medicale în România folosind exemplul terapiilor medicale utilizate în Cancerul Renal Metastatic. Abordarea pe care o propun este de utilizare de metode cantitative din domeniul studiilor farmaco-economice pentru a demonstra fezabilitatea dezvoltării analizelor de cost-utilitate și cost-eficacitate în context național, de asemenea metode calitative pentru a evalua diferitele inițiative de introducere în procesul decizional a unor tehnici de Evaluare a Tehnologiilor Medicale.

Ipoteza de lucru este reprezentată de întrebarea legată de utilitatea introducerii ETM în România, anterior momentului prezent, odată cu dezvoltarea acestei modalități de la lua decizii în sistemele de sănătate din țările vecine din punct de vedere socio-politico-economic. Dezvoltarea unui model farmaco-economic, utilizând date locale și date extrapolate din studiile clinice a celor 2 alternative terapeutice evaluate ar trebui să ofere o imagine completă a avantajelor și dezavantajelor ETM.

În contextul actual al luării deciziei privind rambursarea unor tehnologii noi din fondul de asigurări de sănătate pe baza unor rapoarte de ETM transferate din Marea Britanie, Franța și Germania, o analiză farmaco-economică dezvoltată în context local poate să îngreuneze procesul de evaluare în sine și de asemenea poate să aducă un grad mai mare de incertitudine prin utilizarea unor date incomplete sau extrapolate din alte sisteme de sănătate (ex. Date de costuri individuale per procedură, date legate de calitatea vieții). Pe de altă parte, utilizarea analizelor farmaco-economice în context local sunt asociate unor serii de avantaje legate de adaptarea specifică a rezultatelor la particularitățile locale și la necesitățile decidentului. Resursele necesare realizării unor asemenea analize sunt de cele mai multe ori costisitoare și implică o pregătire amplă a personalului necesar pentru asemenea analize cât și un interval de timp suficient de mare pentru realizarea acestora.

4. Metodologia generală a cercetării

Lucrarea este desfășurată într-o abordare de tip descriptiv, aparținând zonei studiului de politici de sănătate. În prima parte a lucrării am realizat o cuantificare a poverii bolii Cancerului Renal Metastatic

(CRM) în România printr-o analiză a morbidității spitalizate pentru anii 2010, 2011 și 2012. Analiza realizată de este tip retrospectiv și ia în calcul toate cazurile externate din spital cu diagnostic principal asociat cu CRM precum și a costurilor asociate episodului respectiv de spitalizare.

În a doua parte a lucrării am realizat o evaluare a etapelor introducerii în România a unui sistem bazat pe ETM. Această parte cuprinde cercetarea literaturii de specialitate complementată cu interviuri semi-structurate pentru a realiza o cartografiere a evoluției ETM în România.

În a treia parte am prezentat sumarul unui focus grup ce a avut ca obiectiv evaluarea rezultatelor mecanismelor ce permit pacienților din România să aibă acces la medicamente de ultimă generație în comparație cu alte 3 țări din Uniunea Europeană.

În a patra parte a lucrării am dezvoltat un model farmaco-economic de tip Markov pentru a analiza raportul cost-eficacitate și cost-utilitate pentru două alternative terapeutice rambursate în sistemul de asigurări sociale de sănătate din România.

Lucrarea este desfășurată într-o abordare de tip descriptiv, aparținând zonei studiului de politici de sănătate și își propune să atingă 4 obiective principale. Fiecare dintre acestea presupune o metodologie de cercetare dedicată, rezultatul final fiind o imagine caleidoscopică:

Obiectivul 1. Analizarea poverii bolii Cancerului Renal Metastatic în România;

Metodă de cercetare: - analiză cantitativă descriptivă a datelor din raportări curente prin utilizarea unor surse de informații disponibile în baze de date publice naționale și internaționale.

Surse de date: Bazele de date internaționale, baza de date a Centrul Național de Statistică și Informatică în Sănătate Publică; baza de date DRG.

Etape în atingerea obiectivului:

- Analiza poverii bolii în context internațional;
- Analizarea numărului de cazuri cu diagnostic de Cancer Renal pe grupe de vârstă și gen;
- Analiza costurilor pentru cazurile internate;

Obiectivul 2. Cartografierea procesului de introducere a Evaluării Tehnologiilor Medicale în România.

Metodă de cercetare: revistă de literatură, interviuri semi-structurate.

Surse de date: literatura de specialitate, rapoarte naționale și internaționale, legislație națională și internațională

Etape în atingerea obiectivului:

- În prima fază a fost desfășurată o cercetare a literaturii de specialitate completată cu interviuri semi-structurate pentru a realiza o cartografiere a evoluției ETM în România. Primul nivel de cercetare a literaturii a avut în vedere articole științifice publicate în anii anteriori, arhive legislative, rapoarte oficiale, articole din mass-media, etc.
- În etapa a 2-a, segmentele care nu au fost suficient de bine documentate au fost aprofundate prin interviuri în amănunt semi-structurate cu experți în domeniul politicilor de sănătate.
- Etapa finală a constat în consolidarea informațiilor colectate în cele 2 etape anterioare și sistematizarea lor într-un cadru formal.

Obiectivul 3. Analiza îndeplinirii politicilor publice pentru accesul la medicamente în România.

Metodă de cercetare: cercetare calitativă bazată pe metoda Focus grup

Surse de date: literatura de specialitate, dezbateri focus grup.

Etape în atingerea obiectivului:

- Identificarea criteriilor pe baza cărora să fie evaluat politicile de acces la medicamente în România,
- Validarea criteriilor identificate în etapa anterioară cu grupul de experți desemnat,
- Notarea fiecărui criteriu identificat de către membrii focus grupului,
- Discutarea diferențelor mai mari de 3 puncte acordate pentru criteriile aflate în această situație și realizarea consensului între membrii focus grupului prin discuții libere
- Prezentarea rezultatelor și armonizarea acestora.

Obiectivul 4. Măsurarea raportului cost-beneficiu și cost-utilitate pentru cele 2 alternative terapeutice existente (sunitinib și pazopanib) pentru tratarea Cancerului Renal Metastatic ca și primă opțiune terapeutică din perspectiva plătitorului.

Metodă de cercetare: cercetare cantitativă bazată pe metode farmaco-economice (analiză de cost-utilitate și cost-beneficiu).

Surse de date: Bazele de date ale registrelor Oncologice Regionale; baza de date a Centrul Național de Statistică și Informatică în Sănătate Publică; baza de date DRG

Etape în atingerea obiectivului:

- Identificarea tipurilor de costuri disponibile la nivelul sistemului de sănătate din România asociate Cancerului Renal Metastatic,
- Identificarea principalelor categorii de efecte disponibile în literatura de specialitate prin revizuirea studiilor intervenționale în care au fost evaluate cel puțin una dintre cele alternative terapeutice studiate.
- Dezvoltarea unui model de tip Markov pentru a calcula raportul de cost-eficacitate și cost-utilitate pentru 2 cohorte de pacienți ce sunt inițiați în prima linie fie cu Sunitinib, fie cu Pazopanib.
- Realizarea analizei de sensibilitate prin identificarea factoriilor ce pot avea un impact asupra raportului cost-beneficiu și cost-utilitatea și apoi rularea scenariilor de sensibilitate în vederea stabilirii influenței lor asupra rezultatelor finale ale studiului.

5. Obiectivul 1: Analiza poverii bolii cancerului renal în România

5.1. Ipoteză de lucru și obiectivele specifice

Scopul acestui capitol este de a prezenta evoluția poverii bolii și a costurilor medicale directe estimate pentru anii 2010, 2011 și 2012 pentru România în cazul Cancerului Renal.

Obiectivele urmărite în atingerea scopului sunt:

- Distribuția cazurilor din punct de vedere al caracteristicilor demografice;
- Calcularea costurilor la nivelul îngrijirilor medicale spitalicești și serviciilor acordate în ambulatoriul de specialitate.

5.2. Material, metodă și populație țintă

Analiza realizată se încadrează în domeniul analizei politicilor de sănătate și din punct de vedere al abordării se înscrie în aria analizei descriptive. Pentru calcularea numărului de cazuri raportate în spital s-au folosit datele înregistrate în baza de date DRG Național pentru perioada 2010-2012 inclusiv. Au fost luate în calcul toate cazurile raportate și validate cu diagnostic principal C64 (Tumoră malignă a rinichiului, cu excepția bazinetului renal) și C65 (Tumoră malignă a bazinetului renal) în conformitate cu legislația în vigoare în momentul respectiv, folosindu-se sistemul de clasificare ICD-10 AM. Pentru calcularea costurilor s-au folosit valorile cazurilor ponderate pentru fiecare diagnostic principal în parte și tariful pe caz ponderat specific pentru anul în care s-a realizat analiza.

Populația țintă este reprezentată de întreaga populație a pacienților diagnosticați cu o formă de Cancer Renal în România în anii 2010, 2011 și 2012 și care au accesat un serviciu medical public raportat în sistemele curente de raportare.

5.3. Rezultate

În total în ambulatoriu și în spital au fost tratate 5433 de cazuri în anul 2010, 5963 în anul 2011 și 5883 în anul 2012. Evoluția cazurilor tratate în ambulatoriu demonstrează o creștere cu 27% a numărului de cazuri tratate în ambulatoriu, fenomen ce se datorează cel mai probabil schimbării modelului de raportare și finanțare a cazurilor după anul 2010 (spitalele au încheiat contracte de finanțare a serviciilor în ambulatoriul de specialitate).

Raportarea numărului de cazuri în funcție de grupa de vârstă este în conformitate cu raportările internaționale, cu excepția grupei de vârstă 0-10 ani.

Sursa datelor din graficul de mai sus este reprezentată de baza de date DRG Național

Costurile decontate de către Casa Națională de Asigurări de Sănătate pentru patologia analizată au crescut pentru perioada menționată, fără să existe o corelație între numărul de pacienți și suma alocată pentru serviciile de spitalizare.

6. Obiectivul 2: Cartografierea procesului de introducere a Evaluării Tehnologiilor Medicale în România

6.1.Context general

Revoluția din anul 1989 și căderea comunismului a avut o influență majoră inclusiv în Sistemul de Sănătate din România. Sistemul de Sănătate centralizat de tip Semasko nu era suficient adecvat pentru a face față provocărilor unui mediu social și politic democratic.

Cheltuielile cu medicamentele reprezintă în momentul de față în jur de 1.5% din PIB la nivel European [3] și reprezintă totodată 17% din toate cheltuielile cu sănătatea la nivelul țărilor OECD [3]. În România, cheltuielile cu sănătatea reprezintă 5.6% din PIB, însă cheltuielile cu medicamentele reprezintă 39.7% din fondurile publice alocate la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate. Cu toate că procentul cheltuielilor cu medicamentele este unul ridicat, se observă că ratele de utilizare a medicamentelor sunt foarte scăzute în raport cu celelalte state europene, aceasta având ca efect înregistrarea unui număr mare de decese evitabile (1 din 2 decese pot fi evitate în lumina cunoștințelor și tehnologiilor actuale) [4] [5].

6.2.Metoda utilizată pentru cartografierea procesului

În prima fază a fost desfășurată o cercetare a literaturii de specialitate completată cu interviuri semi-structurate pentru a realiza o cartografiere a evoluției ETM în România. Prima parte de cercetare a literaturii a cuprins articole științifice publicate în anii anteriori, arhive legislative, rapoarte oficiale, articole din mass-media, etc. Segmentele care nu au fost suficient de bine documentate au fost aprofundate prin interviuri în amănunt semi-structurate cu experți în domeniul politicilor de sănătate. Ultima etapă a constat în consolidarea informațiilor colectate în cele 2 etape anterioare și sistematizarea lor într-un cadru formal.

Etapa 1: Cercetarea literaturii de specialitate

A fost realizată o căutare electronică în mai multe baze de date, și anume PubMed, Web of Science, Scopus și Google Scholar, folosind un termen larg de căutare: "evaluarea tehnologiilor medicale (health technology assessment)" și "România". Un articol a fost inclus în revizuire dacă: 1) a prezentat date privind politica HTA, 2) a fost publicat în limba engleză sau în limba română. În urma acestei etape a fost identificată o serie de zone necunoscute ale procesului de evoluție a ETM în România.

Etapa 2: Interviuri semi-structurate cu reprezentanți cheie din sectorul public, lumea academică și industria farmaceutică

Pe baza zonelor necunoscute descoperite în etapa anterioară am elaborat o serie de întrebări pentru a colecta datele relevante referitoare la dezvoltarea ETM în România. Interviurile au fost efectuate cu un număr de 11 persoane pentru a certifica și pentru a completa lacunele identificate în etapa 1.

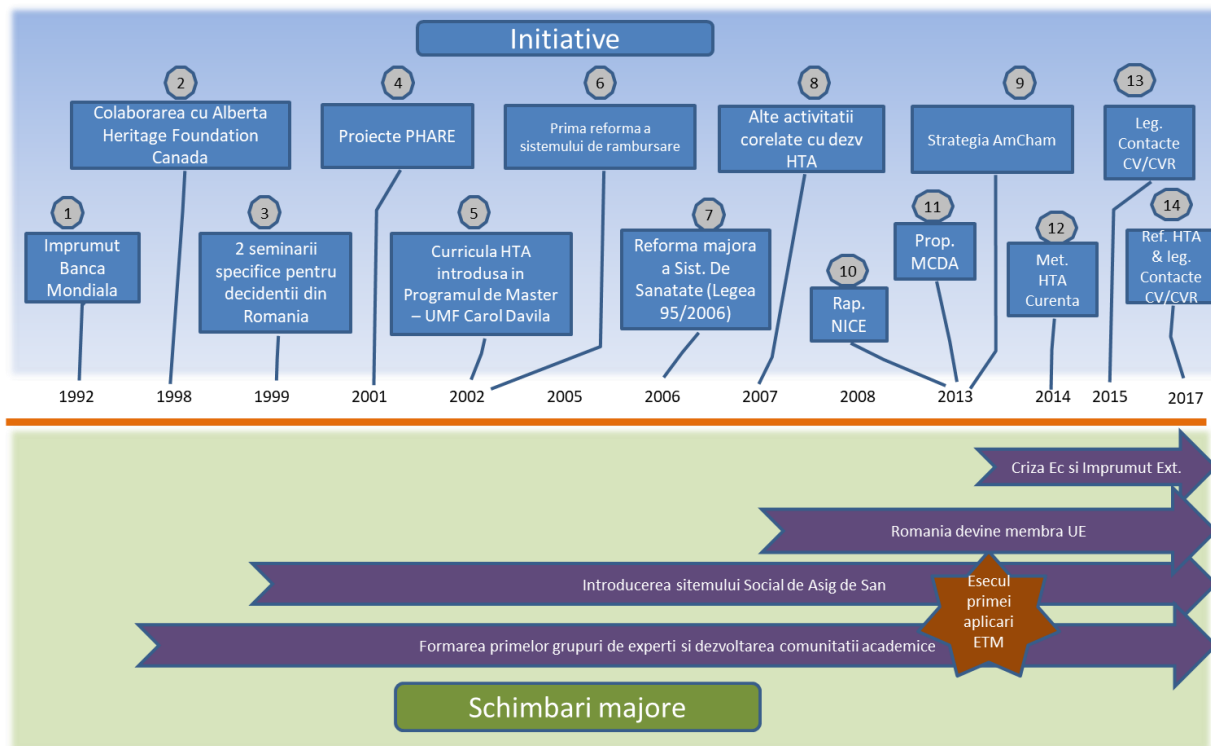
Etapa 3: Revizuirea și alinierea informațiilor colectate în cele 2 etape anterioare

Autorul a utilizat informațiile colectate și le-au agreat pe baza principiilor experienței, a informațiilor colectate în etapele anterioare precum și informațiilor rezultate în urma interviurilor.

6.3. Rezultatele procesului de cartografiere

Așa cum se poate observa în figura 7.1, etapele introducerii sistemului de Evaluare a Tehnologiilor medicale în România a fost unul complex și a necesitat implicarea mai multor persoane din diferite arii ale sistemului de sănătate. În figura 7.1 am reprezentat pe de o parte inițiativele majore care au avut legătura cu domeniul ETM precum și schimbările majore ce s-au petrecut în paralel cu aceste inițiative, fiind mai mult sau mai puțin corelate între ele.

Figura 7.1 Evoluția sistemului de ETM în România



6.4. Situația actuală a ETM în România

După eșecul din februarie 2014 de a modifica lista de medicamente rambursate prin introducerea unui număr mare de medicamente, MS a propus spre dezbatere un nou proiect legislativ în iulie 2014 (OMS 861/2014). Pe baza acestui ordin MS prin Agenția Națională a Medicamentului a evaluat și a publicat între 2014 și 2018 peste 250 de rapoarte de ETM [6]. În afară de evaluarea noilor medicamente propuse pentru rambursare, această nouă metodologie a ETM propusă de MS specifică și posibilitatea de a "exclue" (elimina din lista de rambursare) sau de a reduce procentul de rambursare a anumitor medicamente ce îndeplinesc criteriile specifice. Această nouă abordare de reducere a presiunii asupra bugetului pentru medicamente a reprezentat una dintre recomandările raportului NICE. Un total de 16 DCI-uri au fost eliminate din listă și pentru 21 de DCI-uri a fost redus procentul de compensare prin crearea unei noi categorii de rambursare de 20% din prețul de referință [7]. Metoda de evaluare pentru un nou medicament propus spre compensare se bazează tot pe un sistem de puncte cumulate la fel ca cel anterior și ia în considerare 3 criterii: (1) rapoarte de ETM din Marea Britanie, Franța și Germania, fiecăruia dintre cele 3 rapoarte îi este atribuit unui număr maxim de 15 puncte (dacă rapoartele sunt publicate cu restricții vs. Rezumatul Caracteristicilor Produsului sau au o valoare mai mică de 3 SMR - Service Medicale Rendu, atunci se ia în considerare un număr maxim de 7 puncte); (2) maximum 25 de puncte pentru mai mult de 14 țări din UE care au acordat deja rambursarea pentru indicațiile specifice pentru care este evaluat medicamentul; (3) Costul terapiei vs. comparatorul rambursat în România - 30 de puncte dacă un nou medicament generează mai mult de 5% economii în comparație cu terapia alternativă sau 15 puncte dacă noul medicament are un impact bugetar neutru față de comparator \pm 5% impact bugetar).

Pragurile de rambursare au fost stabilite între 60 și 80 de puncte pentru rambursarea condiționată (de semnarea unui acord între Producător și CNAS) și peste 80 de puncte pentru rambursarea necondiționată. Toate medicamentele care au primit mai puțin de 60 de puncte au fost respinse.

Această metodologie nouă a permis rambursarea necondiționată a medicamentelor care au oferit o economie de tip "teoretic" în comparație cu alternativa deja rambursată în România. În practică, acest lucru nu s-a întâmplat datorită creșterii pieței specifice pentru noile medicamente introduse în rambursare (de exemplu, noile medicamente pentru diabet). Rezultatele acestei noi metodologii au fost primite cu scepticism de către industria farmaceutică și de experții din acest domeniu [8]. Pentru medicamentele care au primit rambursări condiționate, o metodologie care reglementează contractele cost-volum și cost-volum-rezultat a fost publicată în martie 2015 [9]. Deși metodologia de negociere și

acordurile încheiate între CNAS și Producători au fost concepute pentru a spori accesul pacienților la alternative mai costisitoare, doar un număr limitat de 26 de DCI-uri au fost introduse în compensare prin această metodă [10].

7. Obiectivul 3: Analiza îndeplinirii politicilor publice pentru accesul la medicamente în România

Metodă de cercetare: cercetare calitativă bazată pe metoda Focus grup

Surse de date: literatura de specialitate, dezbateri focus grup.

Etape în atingerea obiectivului:

- Identificarea criteriilor pe baza cărora să fie evaluat politicile de acces la medicamente în România,
- Validarea criteriilor identificate în etapa anterioară cu grupul de experți desemnat,
- Notarea fiecărui criteriu identificat de către membrii focus grupului,
- Discutarea diferențelor mai mari de 3 puncte acordate pentru criteriile aflate în această situație și realizarea consensului între membrii focus grupului prin discuții libere

Tabel nr. 7.1 – Îndeplinirea obiectivelor propuse în politicile publice ale medicamentelor

Nr. crt	Principiu	Scor Franța	Scor Germania	Scor Polonia	Scor România	Total
1	Asigurarea disponibilității	5	5	3	2	15
2	Asigurarea utilizării raționale	3	4	4	3	14
3	Campanii de educare	3	4	2	2	11
4	Imbunătățirea continuă a procesului	4	4	4	3	15
5	Educare a personalului	5	4	4	4	17

6	Sustenabilitate financiară	4	2	2	2	10
7	Parteneriat strategic	5	4	5	3	17
Total		29	27	24	19	29

Scorul cel mai mare a fost obținut de Franța și cel mai mic a fost obținut de România. Din punct de vedere al criteriilor Educarea Personalului și Parteneriatele Strategice au obținut cele mai mari scoruri.

8. Obiectivul 4: Analiză de cost-eficacitate a tratamentului pentru Carcinomul Renal metastatic în România

Măsurarea raportului cost-beneficiu și cost-utilitate pentru cele 2 alternative terapeutice existente (sunitinib și pazopanib) pentru tratarea Cancerului Renal Metastatic ca și primă opțiune terapeutică din perspectiva plătitorului.

Metodă de cercetare: cercetare cantitativă bazată pe metode farmaco-economice (analiză de cost-utilitate și cost-beneficiu).

Surse de date: Bazele de date ale registrelor Oncologice Regionale; baza de date a Centrul Național de Statistică și Informatică în Sănătate Publică; baza de date DRG

Etape în atingerea obiectivului:

- Identificarea tipurilor de costuri disponibile la nivelul sistemului de sănătate din România asociate Cancerului Renal Metastatic,
- Identificarea principalelor categorii de efecte disponibile în literatura de specialitate prin revizuirea studiilor intervenționale în care au fost evaluate cel puțin una dintre cele alternative terapeutice studiate.
- Dezvoltarea unui model de tip Markov pentru a calcula raportul de cost-eficacitate și cost-utilitate pentru 2 cohorte de pacienți ce sunt inițiați în prima linie fie cu Sunitinib, fie cu Pazopanib.
- Realizarea analizei de sensibilitate prin identificarea factoriilor ce pot avea un impact asupra raportului cost-beneficiu și cost-utilitatea și apoi rularea scenariilor de sensibilitate în vederea stabilirii influenței lor asupra rezultatelor finale ale studiului.

8.1. Material și metodă

Am dezvoltat un model de tip Markov pentru a calcula raportul de cost-eficacitate și cost-utilitate pentru 2 cohorte de pacienți ce sunt inițiați în prima linie fie cu Sunitinib, fie cu Pazopanib.

8.1.1. Structura modelului populației și comparatorul

Am utilizat un model al cohortelor ce tranziționează dintr-o stare în alta și care simulează progresia naturală a bolii. Pentru fiecare stare pre-definită din model am calculat costurile și rezultatele la nivelul stării de sănătate pentru o cohortă de 800 de pacienți pentru o perioadă de 1 an de zile. Am ales cohorta de 800 de pacienți având la bază informațiile existente privind numărul de cazuri de cancer metastatic tratat și raportat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate precum și a datelor internaționale extrapolate la nivel local. Modelul matematic a fost dezvoltat în Microsoft Excel. Caracteristicile cohortei de pacienți sunt identice cu cele ale populației de pacienți incluși în studiul COMPARZ [11]. Compararea siguranței a sugerat că pazopanibul a fost asociat cu o incidență mai scăzută a oboselii, sindromul mână-picior, stomatita și mielosupresia [12]. Diferențele în profilul de siguranță reflectă probabil diferențele în selectivitatea kinazelor multicentrice [13]. Cu toate acestea, în studiile controlate randomizate, pazopanib și sunitinib nu au fost comparate în mod direct.

8.1.2. Eficacitatea

Așa cum a fost definită în studiul clinic COMPARZ, eficacitatea inclusă în model constă în:

- Supraviețuirea fără progresie a bolii (progression free survival) definită ca și intervalul de timp între momentul randomizării și momentul documentării progresiei tumorii sau decesul de orice cauză.
- Supraviețuirea globală (overall survival) definite ca intervalul de timp între momentul randomizării și data survenirii decesului de orice cauză.

Pentru pacienții luați în considerare pentru linia 2 de tratament au fost analizate opțiunile rambursate în România în anul 2017, respectiv: Sorafenib, Everolimus, Bevacizuma, Temsirolimus și Axitinib.

8.1.3. Efectele adverse și utilitățile

Efectele adverse și valoarea dez-utilităților corespunzătoare fiecărui tip de efect advers au fost folosite în concordanță cu studiile publicate: [11] [14] [15].

8.1.4. Costurile

Nivelul de discount atât pentru costuri cât și pentru utilități a fost considerat la nivelul de 3%.

Costurile tratamentului au fost calculate în concordanță cu ghidurile terapeutice reglementate prin Ordinul Ministerului Sănătății (1301/2008) și cu Catalogul Național al Medicamentelor pentru luna Aprilie 2018.

8.2. Rezultate

Pentru o cohortă de 800 de pacienți analizați pentru o perioadă de timp de 1 an de zile la o rată a discount-ului de 3%, în conformitate cu date de PFS și OS din studiul COMPARZ și în conformitate cu datele de costuri rezultate din baza de date DRG și tarifele decontate pentru servicii medicale, Pazopanib are un beneficiu cuantificat în ani de viață fără progresie de 7,19 un număr total de ani câștigați de 11,71 și 8,97 ani de viață ajutați cu calitatea în comparație cu sunitinib. așa cum se poate vedea în Tabelul nr. 9.5.

Tabel nr. 9.5: Rezultatele Sunitinib vs. Pazopanib

Lina 1 de tratament	Sunitinib	Pazopanib
PFLY	570,69	577,88
LY	721,32	733,04
QALYs	497,84	506,81
Costuri Linia 1 fără discount	66271079,45	57998473,94
Costuri efecte adverse Linia 1 fără discount	1127299,24	988869,31
Costuri însumate pre-progresie (fără discount)	67398378,69	58987343,25
Costuri însumate linia 2 fără discount	12932711,77	14865966,38
Total costuri fără discount	80331090,46	73853309,63
Rezultate incrementale vs Sunitinib		
ICER – PFLYs	-	(901318,06)
ICER – Lys	-	(553011,69)
ICER – QALYs	-	(722296,54)

8.3. Analiza de sensibilitate

Analiza de sensibilitate pentru cele 2 alternative a fost realizată prin ajustarea cu valori cuprinse între -20% și +20% pentru un număr de 138 de variabile care pot influența rezultatul. Cele mai mari variații sunt date de:

- Variația dozelor pentru Pazopanib (200 vs. 400 mg);
- Modelul de administrare pentru Sutent (2 săptămâni de tratament cu 1 săptămână pauză vs. 4 săptămâni de tratament cu 2 săptămâni pauză);
- Costul pentru fiecare ciclu de tratament cu pazopanib.

9. Concluzii și contribuții personale

Capitolul privind povara cancerului renal metastatic în România urmărește să cuantifice costurile directe la nivelul sistemului de sănătate pentru Cancerul Renal din România pentru perioada 2010-2012 inclusiv. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă și sex, datele din România nu sunt diferite în comparație cu datele raportate în literatura de specialitate.

Efortul de implementare a unui sistem matur de ETM în România nu a fost o sarcină ușoară. Putem identifica mai mult de cinci încercări diferite de a introduce un sistem complet funcțional care să respecte standardele recomandărilor internaționale. Din interviurile realizate transpare o anumită frustrare și regret în ceea ce privește aspectele de cercetare ale ETM, mai ales în mediul academic. În același timp în care factorii de decizie și-au exprimat speranțe mari pentru o soluție care să rezolve problemele actuale (predictibilitatea bugetară, accesul la medicamente noi etc.), aceștia se arată nemulțumiți de rezultatele procesului de ETM. Atât interviurile cât și literatura de specialitate iau notă de "numeroasele încercări de a introduce" ETM în România. Chiar și atunci când ETM este în sfârșit introdusă prin lege în România, așteptările actorilor principali direct interesați de acest domeniu (cercetătorii, decidenții, industria farmaceutică, plătitorul, pacienții) sunt în continuă creștere. Din acest punct de vedere o reformă continuă este necesară pentru a ține pasul cu ultimele abordări de la nivel internațional și pentru a răspunde provocărilor date de limitările bugetare pe de o parte și de noile alternative terapeutice propuse spre rambursare.

Politicile europene în materie de sănătate evoluează și interferează tot mai mult cu suveranitatea statelor membre. Parlamentul European dezbate un proiect de directivă privind transparența în deciziile referitoare la accesul medicamentelor pe piețele naționale. Țara noastră va fi nevoită să pună în aplicare reglementările comunitare, astfel încât să garanteze propriilor cetățeni drepturi egale cu ale oricărui alt european.

Analiza farmaco-economică pentru evaluarea celor 2 alternative terapeutice utilizate în tratamentul Cancerului Renal Metastatic a fost realizată pentru a demonstra fezabilitatea unor astfel de analize pentru a oferi câteva informații suplimentare în procesul de luare a deciziilor.

În contextul în care diferențe între eficacitatea clinică sau calitatea vieții pentru cele 2 medicamente nu este foarte mare, apreciem că singura diferență majoră poate să fie dată de diferențele între valorile de compensare pentru cele 2 medicamente studiate. De asemenea raportul cost-eficacitate pentru cele 2 alternative evaluate are un impact asupra costurilor subsecvente pentru următoarele linii de tratament având în vedere că terapiile rambursate pentru linia 2 sunt considerabil mai scumpe decât cele 2 alternative studiate.

Domeniul Evaluării Tehnologiilor Medicale se află într-o continuă dinamică atât la nivel conceptual prin noile metode de analiză și modelare cât și prin schimbările majore date de modificările politicilor de sănătate la nivel național cât și internațional.

Noile metode de modelare economică (Discrete Event Simulation, etc) urmăresc să țină cont de cât mai multe variabile care sunt luate în calcul atunci când se urmărește luarea unei decizii pe baza datelor de farmaco-economie. Pe de altă parte, doar informația rezultată din modelarea economică nu este suficientă pentru a permite decidentului luarea unor măsuri privind rambursarea unor medicamente. Din ce în ce mai mult, se utilizează în practica curentă metode care să pună accentul de o abordare integrată a mai multor variabile ce țin cont de predictibilitatea bugetară în momentul luării unei decizii, de impactul social al luării acestei decizii, de anumite criterii etice ce pot fi luate în considerare precum și de factori politici ce pot influența luarea acestor decizii. Aceștia din urmă răspund la rândul lor presiunii sociale din partea populației generale sau a anumitor grupuri interesate în mod direct de decizia ce urmează să fie luată, cum ar fi spre exemplu organizațiile de pacienți.

Contextul internațional al evaluării tehnologiilor medicale în particular și al politicilor privind accesul la medicamente al populației în general trec în această perioadă prin schimbări importante.

Inițiativa Parlamentului European privind un proces unu la nivelul Uniunii Europene de evaluare a tehnologiilor medicale capătă din ce în ce mai mult teren, fiind susținut de cât mai multe state membre. Acest proiect european își are fundamentele tehnice în ghidurile și recomandările dezvoltate de rețeaua europeană EUnetHTA.

Tot la nivel internațional s-a observat diferite inițiative de cooperare privind politicile de rambursare și achiziție ale medicamentelor, România fiind membra a Grupului Valeta ce are ca obiectiv crearea unui cadru comun pentru stabilirea prețului, evaluarea și achiziția medicamente pentru un grup definit de țări, membre ale acestei inițiative.

Demararea acestui proiect de cercetare în anul 2012 s-a realizat având la bază un anumit cadru politic și decizional ce nu oferea o alternativă bazată pe dovezi în ceea ce privește metoda de evaluarea în vederea includerii în procesul de rambursare a unor medicamente care erau de mult timp rambursate în restul țărilor vecine.

Bibliografie

- [1] Rini, „Renal cell carcinoma,” *Lancet*, nr. 373, p. 1119–1132., 2009.
- [2] C. Leopold, S. Vogler, A. K. Mantel-Teeuwisse, K. de Joncheere și H. G. Leufkens, „ Differences in external price referencing in Europe-A descriptive overview,” *Health Policy*, vol. 104, nr. 1, pp. 50 - 60.
- [3] OECD, „Health at a Glance – OECD Indicators,” OECD, 2015.
- [4] EUROSTAT, „Amenable and preventable deaths statistics,” Eurostat, 2017.
- [5] 3. Vladescu C, Scîntee SG, Olsavszky V, Hernández-Quevedo C, Sagan A., Romania: Health system review, European Observatory, 2016.
- [6] N. M. Agency, „Evaluarea Tehnologiilor Medicale,” ANM, 2018. [Interactiv]. Available: <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/evaluare-tehnologii-medicale/rapoarte-de-evaluare-a-tehnologiilor-medicale/>.
- [7] Ciprian-Paul Radu, Nona Delia Chiriac, Alexandra Mihaela Pravat,, „The Development of the Romanian Scorecard HTA System,” *Value in Health Regional Issues*, vol. 10, pp. 41-47, 2016.
- [8] M. S. Paveliu, „INTERIM HEALTH TECHNOLOGIES ASSESSMENT (HTA) IN ROMANIA. A proposal for a better

transition to full HTA," *Management in Health*, vol. 17, nr. 3, 2013.

- [9] Alexandru Rotar, Alin Preda, „Rationalizing the introduction and use of pharmaceutical products The role of managed entry agreements in Central and Eastern European countries,” *Health Policy 122 (2018) 230–236*, vol. 122, nr. 230 - 236, 2018.
- [10] G. Romaniei, „Lista Medicamentelor compensate: Hotararea de Guvern 720/2008,” Guvernul Romaniei, 2008.
- [11] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al., „Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma,” *N Engl J Med. 2013;369(8):722-731*, vol. 369, nr. 8, 2013.
- [12] McCann L, Amit O, Pandite L, Amado RG. , „An indirect comparison analysis of pazopanib versus other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC),” *J Clin Oncol*, vol. 28, nr. Suppl, pp. e15128-e15128, 2010.
- [13] Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, et al. , „Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitor,” *Br J Cancer* , vol. 101, pp. 1717-1723, 2009.
- [14] Atkinson BJ, Kalra S, Wang X, et al., „Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules,” *J Urol. 2014;191(3):611-618*, vol. 191, nr. 3, 2014.
- [15] Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al., „Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis,” *Annals of oncology Official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.*, vol. 26, nr. 10, 2015.