

2. I tempi di accesso ai farmaci oncologici: dall'EMA al malato

a cura di C. Tomino – IRCCS San Raffaele Pisana, Roma e F. De Lorenzo – FAVO
C. Sansone e M. Prada – Intexo
M. Di Maio, S. Gori, C. Pinto – AIOM

I recenti progressi scientifici e tecnologici, in ambito oncologico come in altre discipline, hanno condotto, negli ultimi anni, ad un radicale cambio di prospettiva che ha coinvolto aziende, sistemi sanitari nazionali, pagatori, medici e pazienti. La medicina e la ricerca farmacologica, che hanno tradizionalmente focalizzato la maggior parte degli sforzi e delle risorse sullo studio e sul trattamento delle patologie a più ampia diffusione, risultano influenzate da tale evoluzione, che ne ha indirizzato la ricerca verso patologie a minor impatto demografico, dando maggior spazio anche alle malattie rare, soprattutto se severe e ancora senza una cura.

La sopravvivenza media della popolazione italiana è notevolmente aumentata nel corso degli anni. Non solo in Italia ma a livello mondiale, le malattie oncologiche rappresentano non soltanto una delle principali cause di morte, ma anche una delle patologie maggiormente invalidanti e a maggior impatto sociale, anche per chi sopravvive. Secondo il più recente rapporto AIOM - AIRTUM sui Tumori in Italia¹, nel 2015 le persone vive dopo una diagnosi di tumore erano 3.037.127, ovvero circa il 5% dell'intera popolazione italiana, con una sopravvivenza media a cinque anni dalla diagnosi di un tumore maligno del 57% fra gli uomini e del 63% fra le donne. Con l'avvento della medicina di precisione (ovvero dei farmaci mirati verso specifici bersagli molecolari determinanti nella crescita e nella proliferazione delle cellule tumorali), anche le malattie oncologiche più comuni sono state almeno in parte suddivise in specifici sottogruppi di pazienti, per i quali sono stati sviluppati oppure sono in via di sperimentazione nuove terapie, che garantiscano un outcome migliore rispetto a quello, spesso modesto, ottenibile con la terapia non personalizzata^{2,3}.

Nel 2016 la *pipeline* mondiale cumulativa di tutte le aziende del settore farmaceutico, era costituita da 13.718 *lead compounds* in fase di sviluppo preclinico e clinico, con un notevole predominio nello sviluppo di molecole oncologiche (4.176 molecole in sviluppo nel 2016, ovvero circa il 30% del totale). Nell'ambito di questo scenario incoraggiante in termini di possibile progresso terapeutico, si ritrova anche l'aumento del numero di farmaci orfani in sviluppo, ovvero di farmaci per il trattamento di una patologia rara, che colpisce non più di una persona su 2.000 in Europa⁴. Tra le patologie rare vi sono diversi tumori, quali ad esempio i tumori pediatrici, quasi tutte le leucemie e i linfomi e diverse neoplasie solide dell'adulto⁵. Inoltre, in ragione delle suddette considerazioni, molti dei sottogruppi molecolarmente definiti di neoplasie comuni, identificando una proporzione limitata di pazienti, ricadono a tutti gli effetti nella categoria di patologie rare.

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori rappresentano una voce di spesa importante del Sistema Sanitario Nazionale. Secondo quanto emerge dal più recente Rapporto OsMed, infatti, i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori si posizionano al secondo posto nell'elenco delle categorie terapeutiche a maggiore impatto di spesa farmaceutica, con una spesa riferita all'anno 2015 di 4.175 milioni di euro (18,9% sul totale)⁶. Tale impatto ha inevitabilmente portato allo sfondamento del tetto di spesa (ovvero la programmazione economica definita

¹ AIOM - AIRTUM, *I numeri del Cancro in Italia*, 2016 http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf

² Collins FS et al, *A new initiative on precision medicine*. N Engl J Med 2015; 372: 793-5.

³ Rizzi A et al, *Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs) Approccio flessibile per una risposta ai bisogni dei pazienti del XXI secolo*, Politiche del farmaco.it

⁴ Lloyd I, *Citeline Pharma R&D Annual Review 2016*. www.citeline.com

⁵ Ovadia D. - *Malattie RARE ma in rete tra loro* - Fondamentale ottobre 2006, AIRC

⁶ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, OsMed, *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015*, <http://www.aifa.gov.it/>

per la spesa territoriale ed ospedaliera) fissato dal Fondo Sanitario Nazionale. La legge di bilancio 2017 (Legge n.232 del 2016), revisionando parzialmente la *governance* farmaceutica, ha previsto una modifica alla spesa farmaceutica sul Fondo Sanitario Nazionale che, pur rimanendo al 14,85% come negli anni precedenti, è stata diversamente ripartita, con un aumento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera (farmaci utilizzati prevalentemente in ospedale), che passa dal 3,5% al 6,89% a discapito della territoriale (ovvero quella ascrivibile alla dispensazione di farmaci sul territorio, passata dall'11,35% al 7,96%). A valere sul Fondo Sanitario Nazionale, sono stati istituiti inoltre due nuovi fondi, con una dotazione di 500 milioni di Euro ciascuno, dedicati rispettivamente ai medicinali innovativi e agli oncologici innovativi. Si è inoltre stabilito che la spesa per l'acquisto dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi concorre al raggiungimento del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti (spesa farmaceutica ospedaliera) per l'ammontare eccedente annualmente l'importo di ciascuno dei fondi⁷. Tali misure evidenziano come il trattamento dei pazienti oncologici sia una priorità, considerando che si contestualizzano in un momento di particolare difficoltà del Sistema Sanitario Nazionale, con i prospettati tagli al socio-sanitario sanciti dall'intesa Stato Regioni del 23 febbraio, dove tra sanità propriamente detta (i 422 milioni di euro in meno per il fondo sanitario) e sociale (i 261 milioni per i due fondi non autosufficienze e sociale), il taglio previsto nel 2017 assomma a 683 milioni di euro.

Un punto importante, al riguardo, è la definizione di "farmaco innovativo". Il concetto di "innovazione terapeutica" è stato introdotto durante un incontro promosso dall'International Society of Drug Bulletins (ISDB) nel 2001, durante il quale sono emerse tre diverse interpretazioni, più o meno stringenti, di cosa possa essere considerata innovazione in materia di farmaco⁸:

- dal punto di vista *commerciale*, è innovazione (in senso largo) ogni farmaco "*me too*", ogni nuova sostanza, nuova indicazione, nuova formulazione e nuovo metodo di trattamento di recente commercializzazione;
- dal punto di vista *tecnologico*, è innovazione ogni novità industriale come l'impiego di biotecnologie, o l'introduzione di nuovi metodi di rilascio del principio attivo (cerotti, spray, ecc.), o la selezione di un isomero o di un metabolita;
- dal punto di vista della *novità in terapia* è innovazione (in senso più stringente) ogni nuovo trattamento che offra al paziente benefici maggiori rispetto alle opzioni precedentemente disponibili⁹.

Nel 2007 in Italia, a livello istituzionale, era stato valutato ed adottato un algoritmo per la valutazione dell'innovatività, basato su una pubblicazione scientifica¹⁰ che teneva conto della gravità della patologia, della disponibilità o meno di trattamento preesistenti e del valore terapeutico aggiunto. Il 5 aprile 2017, l'AIFA ha pubblicato i nuovi criteri per la classificazione dei farmaci innovativi.¹⁰ L'AIFA, previo parere della CTS, stabilisce che per l'attribuzione del carattere di innovatività sia necessaria la dimostrazione di un valore terapeutico aggiunto (rispetto alle altre terapie disponibili) nel trattamento di una patologia grave. Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale, che tenga conto di tre elementi fondamentali: il bisogno terapeutico (che potrà essere graduato in cinque livelli: massimo, importante, moderato, scarso e assente); il valore terapeutico aggiunto (che potrà essere graduato in cinque livelli, analogamente al bisogno terapeutico) e la qualità delle prove, ovvero la robustezza degli studi clinici (che potrà essere graduata come alta, moderata, bassa o molto bassa). Potranno essere considerati innovativi i farmaci ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "Massimo" o "Importante", ed una qualità delle prove "Alta". L'innovatività

⁷ Legge di Bilancio 2017, le principali misure sanitarie. Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it/>

⁸ AIFA, Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci, *Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per la integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità* (documento approvato dalla CTS il 10 luglio 2007)

⁹ ISDB 2001 International Society of Drugs Bulletins "Declaration on therapeutic advance in the use of medicines" – Meeting Paris 15-16 November 2001

¹⁰ Montanaro, Motola, De Ponti et al

non potrà, invece, essere riconosciuta in presenza di un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come “Scarso” o “Assente”, oppure di una qualità delle prove giudicata “Bassa” o “Molto bassa”. Situazioni intermedie saranno valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati. Il documento precisa, peraltro, che per i farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, nella valutazione delle qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà di condurre studi clinici *gold standard* e di adeguata potenza. In tali casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, sarà possibile attribuire l’innovatività anche sulla base di prove di qualità “Bassa”. I possibili esiti della valutazione sono:

- **riconoscimento dell’innovatività**, a cui saranno associati l’inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall’articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l’inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189);
- **riconoscimento dell’innovatività condizionata (o potenziale)**, che comporta unicamente l’inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189);
- **mancato riconoscimento dell’innovatività**.

Come stabilito dall’articolo 1, comma 402, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017), il riconoscimento dell’innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi. La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. In ogni caso, per i farmaci ad innovatività condizionata sarà obbligatoria almeno una rivalutazione a 18 mesi dalla sua concessione.

Tutte le Regioni hanno recentemente ridefinito il panorama dell’offerta sanitaria, concordando peraltro con il Ministero della Salute il rispetto dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza). Oltre alle forme di contenimento della spesa (es. farmaceutica territoriale, liste di attesa, ecc.) continuano ad evidenziarsi dei disallineamenti (e di conseguenza dei razionamenti) nei tempi di immissione in mercato dei farmaci, ed in particolare al tempo che trascorre tra l’autorizzazione alla commercializzazione ad opera della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e la sua concreta disponibilità per il paziente nei diversi territori. Tali disparità nella disponibilità a livello regionale sono state ampiamente documentate, negli anni scorsi, da analisi condotte dall’Associazione Italiana di Oncologia Medica^{11,12}. Nelle Dichiarazioni di Ragusa sull’Etica in Oncologia, l’AIOM ha ribadito l’importanza di evitare disparità nell’accessibilità ai trattamenti, anche tra diverse Regioni italiane¹³.

¹¹ Gori S, Di Maio M, Pinto C, Alabiso O, Baldini E, Barbato E, Beretta GD, Bravi S, Caffo O, Canobbio L, Carrozza F, Cinieri S, Cruciani G, Dinota A, Gebbia V, Giustini L, Graiff C, Molino A, Muggiano A, Pandoli G, Puglisi F, Tagliaferri P, Tomao S, Venturini M; AIOM Working Group “Interactions with Regional Sections” (2009-2011). Disparity in the “time to patient access” to new anti-cancer drugs in Italian regions. Results of a survey conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM). Tumori. 2011 Jul-Aug;97(4):442-8.

¹² Gori S, Di Maio M, Pinto C, Alabiso O, Baldini E, Beretta GD, Caffo O, Caroti C, Crinò L, De Laurentiis M, Dinota A, Di Vito F, Gebbia V, Giustini L, Graiff C, Guida M, Lelli G, Lombardo M, Muggiano A, Puglisi F, Romito S, Salvagno L, Tagliaferri P, Terzoli E, Venturini M; AIOM Working Group Interaction with Regional Sections (2007-2009). Differences in the availability of new anti-cancer drugs for Italian patients treated in different regions. Results of analysis conducted by the Italian Society Of Medical Oncology (AIOM). Tumori. 2010 Nov-Dec;96(6):1010-5.

¹³ Gori S, Pinto C, Caminiti C, Aprile G, Marchetti P, Perrone F, Di Maio M, Omodeo Salè E, Mancuso A, De Cicco M, Di Costanzo F, Crispino S, Passalacqua R, Merlano M, Zagonel V, Fioretto L, Micallo G, Labianca R, Bordonaro R, Comandone A, Spinsanti S, Iacono C, Nicolis F; AIOM (Italian Medical Oncology Association) and AIOM Foundation. Ethics in oncology: principles and responsibilities declared in the Italian Ragusa statement. Tumori. 2016 Dec 1;102(6):e25-e27.

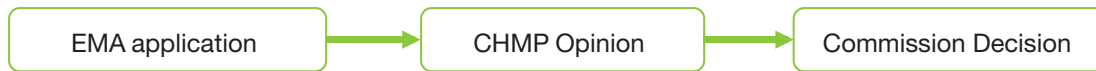
Il processo che va dall'approvazione europea alla disponibilità concreta del farmaco per i cittadini, particolarmente lento nei casi di farmaci a procedura centralizzata Europea, rappresenta di fatto una forma forse occulta di razionamento che penalizza fortemente i cittadini i quali hanno bisogno di tali farmaci, a volte anche per fronteggiare patologie gravi, che mettono in pericolo la vita delle persone.

In linea con quanto analizzato in un precedente Rapporto Annuale (il 7°), che metteva in luce i ritardi con dati analitici e precisi, l'analisi (FAVO - Intexo) presentata in questo capitolo si è concentrata sui 45 farmaci oncologici registrati (con procedura centralizzata, ovvero presso l'EMA) nel quadriennio 2013/2016.

CHMP Opinion	Nome commerciale	Principio attivo	Farmaco Orfano
2013	Bosulif	bosutinib	SI
	Iclusig	ponatinib	SI
	Xtandi	enzalutamide	NO
	Erivedge	vismodegib	NO
	Imnovid	pomalidomide	SI
	Tafinlar	dabrafenib	NO
	Stivarga	regorafenib	NO
	Giotrif	afatinib	NO
	Xofigo	radium Ra223	NO
	Kadcyla	trastuzumab	NO
2014	Cometriq	cabozantinib	SI
	Sylvant	siltuximab	SI
	Mekinist	trametinib	NO
	Gazyvaro	obinutuzumab	SI
	Imbruvica	ibrutinib	SI
	Zydelig	idelalisib	NO
	Vargatef	nintedanib	NO
	Cyramza	ramucirumab	SI
Lynparza	olaparib	SI	
2015	Zykadia	ceritinib	NO
	Lenvima	lenvatinib	SI
	Opdivo	nivolumab	NO
	Keytruda	pembrolizumab	NO
	Unituxin	dinutuximab	SI
	Farydak	panobinostat	SI
	Odomzo	sonidegib	NO
	Kyprolis	carfilzomib	SI
	Blinicyto	blinatumomab	SI
	Cotellic	cobimetinib	NO
	Imlygic	talimogene	NO
	Oncaspar	pegarspargase	NO
	Spectrila	asparaginase	NO
	Tagrisso	osimertinib	NO
Portrazza	necitumumab	NO	
Neofordex	desametasone	NO	
2016	Empliciti	elotuzumab	NO
	Lonsurf	trifluridine tipiracil	NO
	Darzalex	daratumumab	SI
	Onivyde	irinotecan	SI
	Kispalyx	lenvatinib	NO
	Cabometyx	cabozantinib	NO
	Lartruvo	olaratumumab	SI
	Ninlaro	ixazomib	SI
	Ibrance	palbociclib	NO
	Venclyxto	venetoclax	SI

I farmaci oncologici, secondo il regolamento Europeo, devono essere registrati obbligatoriamente attraverso la procedura centralizzata, che li rende teoricamente immediatamente disponibili, dopo l'approvazione, in tutti gli Stati Membri. L'azienda farmaceutica intenzionata a registrare e commercializzare il farmaco oncologico nell'Unione Europea, è pertanto tenuta alla presentazione del dossier registrativo all'EMA. L'agenzia Europea si prefigge l'obiettivo della valutazione del dossier in un arco temporale di 210 giorni, periodo di tempo che può essere esteso in seguito alla richiesta di documentazione e/o ulteriori dati (*clock-stop*).

Fase valutativa Europea



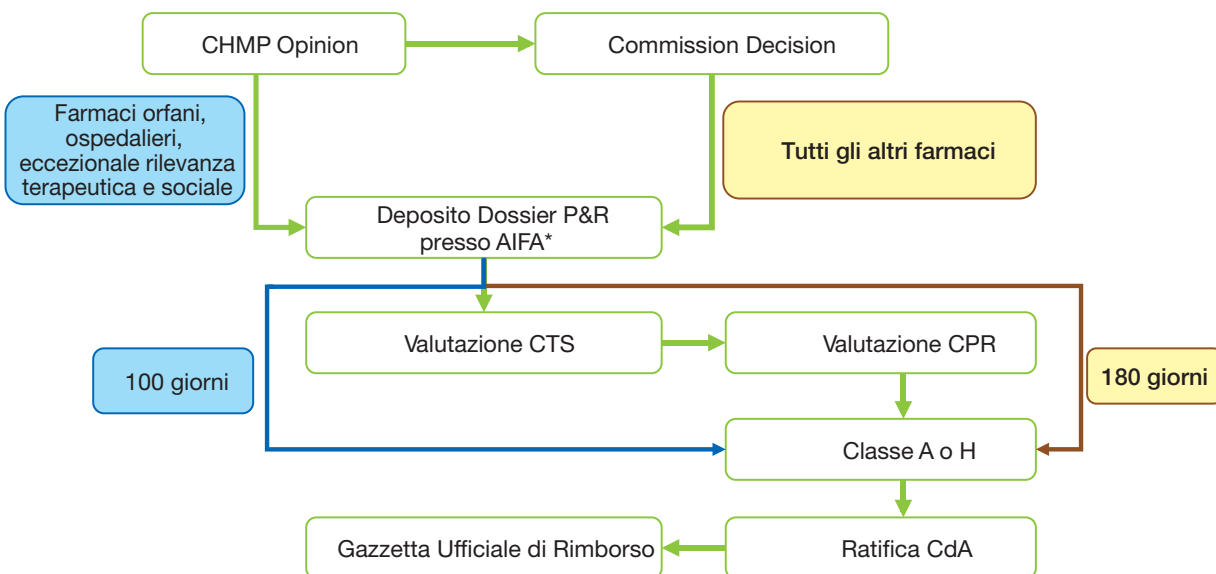
EMA application: deposito del dossier autorizzativo (di valutazione scientifica) presso l'EMA

CHMP Opinion: parere favorevole del Comitato dell'EMA preposto alla valutazione dei farmaci

Commission Decision: ratifica da parte della Commissione Europea dell'opinione favorevole della CHMP

L'analisi FAVO - Intexo ha evidenziato un tempo medio di valutazione, che intercorre tra l'EMA application (deposito del dossier registrativo, fonte EPAR) e la Commission Decision, pari a 420 giorni, con un range che va dai 227 giorni per lenvatinib (Kisplyx) ai 770 giorni per asparaginasi (Spectrila). Sostanzialmente differente è l'impatto delle tempistiche medie analizzato per i farmaci orfani, che vanno dai 203 giorni impiegati per la valutazione di ponatinib (Iclusig) fino ai 539 giorni per bosutinib (Bosulif).

Al fine di ottenere la definizione del prezzo e rimborso a livello italiano, i farmaci autorizzati a livello europeo vengono poi sottoposti al processo di definizione del prezzo e rimborso da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a seguito del deposito del relativo dossier di Prezzo e Rimborso (P&R). Un farmaco autorizzato con procedura centralizzata infatti, una volta che riceve l'approvazione a livello europeo, comincia il suo iter valutativo nazionale allo scopo di essere classificato ai fini della rimborsabilità.



Per i farmaci orfani, gli ospedalieri o quelli di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale, il dossier di prezzo e rimborso può essere presentato sin dall'ottenimento dell'opinione favorevole del CHMP e l'AIFA deve decidere entro un periodo di 100 giorni; per tutti gli altri è necessario attendere la pubblicazione della Commission Decision (CD) sulla Gazzetta Europea (tempistica AIFA di valutazione 180 giorni)¹⁴.

¹⁴ Legge 98/2013 ("Decreto del Fare")

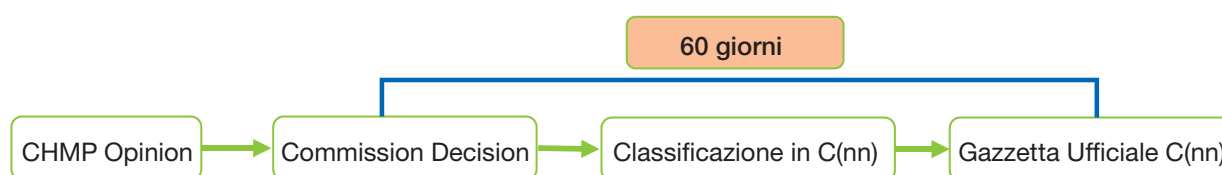
Il dossier di prezzo e rimborso viene depositato dall'Azienda proponente e posto all'attenzione inizialmente della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA. Sulla base della nostra analisi, mediamente intercorrono 144 giorni dall'approvazione europea all'apertura dell'istanza in CTS, periodo ascrivibile ad adempimenti burocratici o al tempo necessario all'azienda per predisporre il Dossier Prezzo. Il parere favorevole della CTS permette il passaggio al Comitato Prezzo e Rimborso (CPR), che ha l'obiettivo di stabilire il valore economico del farmaco sulla base delle evidenze scientifiche ed economiche disponibili, impostando una contrattazione con l'azienda proponente. Secondo l'analisi FAVO - Intexo, la valutazione positiva della CPR attraverso l'adozione di una decisione in merito alla rimborsabilità, ha richiesto una media di 260 giorni, dalla prima valutazione della CTS alla decisione della CPR.

L'esito favorevole di tale contrattazione permette di accedere al passaggio successivo: la ratifica della decisione da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA. L'ultimo passaggio della fase nazionale vede la pubblicazione della determina di rimborso in Gazzetta Ufficiale, che rende note le peculiarità distintive del farmaco e della procedura e, sulla base della discrezionalità aziendale, occulti i dettagli economici della contrattazione. L'analisi FAVO - Intexo, inoltre, ha tracciato il tempo medio intercorso tra la decisione della CPR e la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, mostrando un andamento medio dei tempi amministrativi di 110 giorni. Tale tempistica porterebbe ad un dilazionamento dei tempi molto importante, anche nel caso in cui le procedure si chiudessero entro i tempi definiti dalla legge di 180 giorni e di 100 giorni, rispettivamente.

Tornando all'analisi FAVO - Intexo, dei 45 farmaci autorizzati da EMA ed inclusi nel panel, 23 sono stati classificati ai fini della rimborsabilità, la cui determinazione è stata pubblicata in GU.

I nuovi farmaci che presentano caratteristiche intrinseche di innovatività e sono in grado di colmare potenzialmente degli *unmet medical needs* (bisogni di cura dei pazienti, ancora non soddisfatti), hanno spinto nel 2012 il legislatore a trovare una strada alternativa per renderli disponibili ai pazienti in un tempo più breve. Il Decreto Legge 158/2012, successivamente integrato e modificato dalla Legge 189/2012¹⁵, permette infatti alle aziende farmaceutiche, concordemente con la propria strategia aziendale, di poter commercializzare immediatamente un farmaco autorizzato con procedura centralizzata. I farmaci che vengono autorizzati con questa legge vengono collocati "automaticamente in apposita sezione, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità", la cosiddetta classe C(nn), ove con la lettera C si intende una classe di farmaci non ancora rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale e (nn) viene decodificato come "non negoziato". Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio ha facoltà di commercializzare il farmaco previa comunicazione all'AIFA del prezzo Ex Factory (ovvero il prezzo a ricavo industria) e del prezzo al pubblico, oltretutto la data di prima commercializzazione. La classificazione in classe C(nn) si applica all'autorizzazione di nuove molecole e di nuove confezioni di farmaci già precedentemente autorizzati, e non si applica ai farmaci per cui viene autorizzata una nuova indicazione terapeutica. Una nuova indicazione terapeutica infatti, una volta autorizzata dall'EMA, è teoricamente fruibile ma non ancora rimborsata, e pertanto viene sottoposta al processo di definizione del prezzo e rimborso.

Fase valutativa Nazionale – classificazione in C(nn)

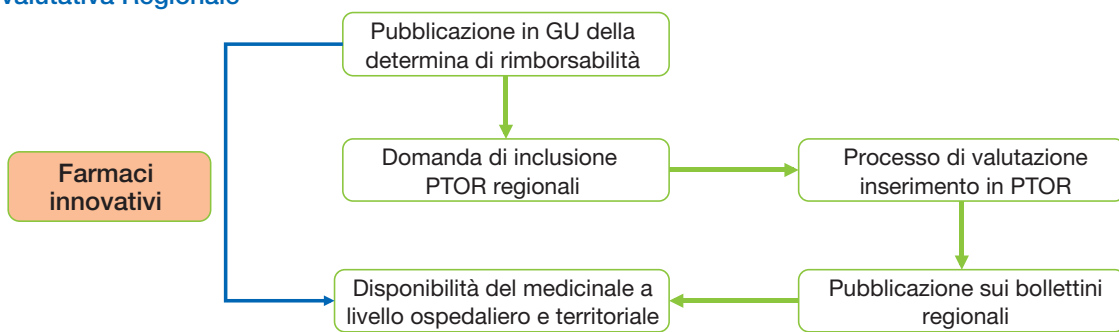


¹⁵ Legge 189/2012 di conversione del decreto legge 158/2012 – Pubblicato in Gazzetta Ufficiale n.263 del 10 Novembre 2012

La classe C(nn), introdotta dalla Legge Balduzzi, è stata utilizzata per 9 farmaci del panel analizzato, commercializzati in un tempo medio di 78 giorni dalla pubblicazione in Gazzetta della classificazione in C(nn) (dai 0 giorni di nivolumab (Opdivo) ai 150 giorni per idelalisib (Zydelig)). Due farmaci orfani sono stati commercializzati in classe C(nn), in 96 e 142 giorni, olaparib (Lynparza) e bosutinib (Bosulif), rispettivamente.

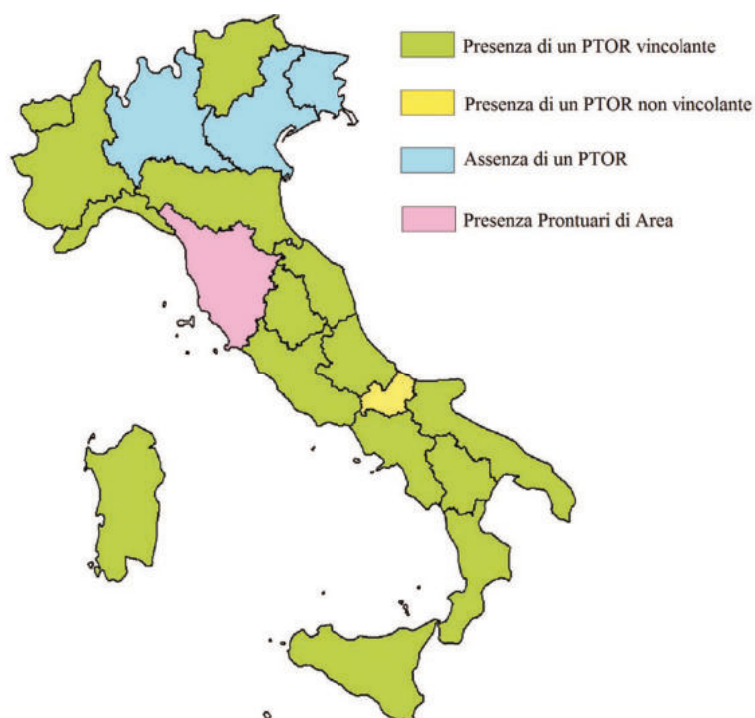
La negoziazione del prezzo e rimborso di un nuovo farmaco, termina con la pubblicazione della relativa determina sulla Gazzetta Ufficiale e il farmaco viene introdotto nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN). A questo punto, viene definito un ulteriore livello di valutazione, rispetto alle decisioni prese dall'AIFA in tema di autorizzazione dei farmaci, che vede protagoniste le Regioni. Come disposto dalla Legge n. 405/2001, che ha dato mandato alle Regioni di attuare iniziative finalizzate al contenimento dei tetti di spesa, le Regioni si sono dotate di appositi strumenti organizzativi e tecnici tra cui il Prontuario Terapeutico (Ospedaliero) Regionale (PTR/PTOR), ovvero una lista di farmaci prescrivibili all'interno dei presidi ospedalieri regionali (pubblici e privati accreditati). I farmaci innovativi, già dall'accordo stipulato in seno alla Conferenza Stato-Regioni del 2010, devono essere immediatamente disponibili agli assistiti, anche senza il formale inserimento nei prontuari farmaceutici ospedalieri regionali. Tale concetto è stato poi confermato e rafforzato dalla legge Balduzzi, che ha introdotto l'obbligo di erogare e utilizzare uniformemente i medicinali innovativi di particolare rilevanza, garantendo così la parità di trattamento di tutti gli assistiti nei vari ambiti regionali.

Fase valutativa Regionale



Molte Regioni hanno infatti dato carattere vincolante al proprio Prontuario regionale (ovvero le Aziende sanitarie regionali non possono comprendere nei propri Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA), medicinali non preventivamente inclusi nel PT-RP) obbligando gli ospedali a scegliere i farmaci da inserire nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri (PTO) solo all'interno di una lista limitata che tenga anche conto delle ricadute della prescrizione ospedaliera sui consumi territoriali.

Non tutte le Regioni italiane dispongono, tuttavia, di un Prontuario Regionale, con una conseguente ampia variabilità locale. Se nella maggior parte delle Regioni italiane è presente un PTOR vincolante (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Liguria, Marche, P.A. Trento, P.A. Bolzano, Puglia, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta), la Regione Molise ha adottato un PTOR non vincolante. Ulteriore variabilità viene riportata da Regioni come Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia che non hanno un PTOR ma si riferiscono a prontuari di USL/ASL e la Regione Toscana che utilizza Prontuari di Area.



La richiesta di inserimento di un (nuovo) farmaco in Prontuario avviene generalmente da parte del clinico, ed in alcuni casi da parte dell'azienda farmaceutica. La figura che segue riassume le principali caratteristiche dei Prontuari Regionali, laddove esistenti (Aggiornamento Febbraio 2017):

	Aggiornamento PTOR	Frequenza riunioni Commissioni	Richiedente inserimento nuovo farmaco
Abruzzo	Annuale	Mensile	Clinico
Basilicata	Semestrale	Trimestrale	Clinico
Calabria	Semestrale	NA	Clinico
Campania	Annuale	NA	Clinico
Emilia Romagna	Annuale	Mensile	Clinico
Lazio	Automatico	NA	NA
Liguria	Semestrale	NA	Clinico
Marche	Trimestrale	Bimestrale	Azienda
Molise	Semestrale	NA	Clinico
P.A. Trento	Semestrale	Mensile	Clinico
P.A. Bolzano	Semestrale	NA	Clinico
Puglia	NA	Semestrale	Azienda
Piemonte	Annuale	NA	Clinico
Sardegna	Semestrale	Mensile	Clinico
Sicilia	Semestrale	Mensile	Azienda
Umbria	NA	Trimestrale	Clinico
Valle d'Aosta	Semestrale	NA	Clinico

PTOR: Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale

Vincolante: elenco blindante di farmaci prescrivibili a livello regionale

Frequenza riunioni Commissioni: frequenza delle riunioni delle Commissioni Terapeutiche Regionali deputate alla valutazione delle specialità medicinali

Richiedente inserimento nuovo farmaco: la valutazione del farmaco da parte delle Commissioni Terapeutiche Regionali avviene, generalmente, in seguito ad una richiesta di inserimento, che può essere formulata dall'Azienda Farmaceutica o dal Clinico dell'area terapeutica di riferimento.

Le tempistiche e il numero di farmaci disponibili per i pazienti variano in maniera significativa da Regione a Regione. Tali differenze sono principalmente ascrivibili a fattori organizzativi, alla presenza o meno dei prontuari, ai tempi di valutazione a livello locale.

L'analisi FAVO - Intexo ha tracciato la prima richiesta di acquisto/utilizzo a livello regionale dei farmaci analizzati. Tale dato però non è perfettamente correlabile all'utilizzo nelle strutture sanitarie a seguito dell'inserimento nel Prontuario Terapeutico, dal momento che la data di inserimento di un farmaco all'interno dei prontuari regionali non è un'informazione sempre pubblicamente disponibile. Le più consistenti prime movimentazioni regionali, come atteso, risultano più rapide nelle regioni che non necessitano dell'inclusione dei farmaci nei PTOR per poter essere utilizzati. Viene riportato l'esempio della Lombardia, che presenta il più alto numero di prime movimentazioni regionali rispetto alle altre realtà locali. Su un panel di 21 prime movimentazioni regionali a seguito della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di classificazione ai fini della rimborsabilità, infatti, la regione Lombardia presenta un totale di 10 prime movimentazioni, il che si traduce in una possibilità di accesso al farmaco più rapido rispetto alle altre regioni analizzate.

Le Regioni si stanno dotando di strutture capaci di effettuare valutazioni cliniche ed economiche dei farmaci, riportandone il valore alla popolazione in esse residente e calcolandone il relativo impatto economico. Una siffatta valutazione, seppur metodologicamente corretta, dilata i tempi di accesso al farmaco. Ne consegue che, una maggiore trasparenza valutativa nazionale centrale, potrebbe essere sicuramente di aiuto nella velocizzazione delle valutazioni locali. L'Associazione Italiana di Oncologia Medica, in più di una occasione, ha ribadito fermamente che tali procedure di valutazione dovrebbero essere eseguite a livello centrale, e non locale o regionale, proprio per evitare inaccettabili disparità nell'accesso ai trattamenti da parte di cittadini italiani residenti in diverse regioni e trattati presso diverse strutture.

Secondo l'analisi FAVO - Intexo che ha tracciato, ove avvenuta, la data di prima movimentazione regionale di ciascun farmaco (assunta come il primo giorno del mese), 21 farmaci sono stati resi disponibili nel setting farmaceutico locale, di cui 10 aventi la qualifica di farmaco orfano, in una media complessiva di 37 giorni. I farmaci che sono stati movimentati a livello locale, in alcune Regioni, nello stesso mese di pubblicazione della determina di classificazione ai fini della rimborsabilità, sono molteplici: ibrutinib (Imbruvica), ramurirumab (Cynamza), carfilzomib (Kyprolis), cobimetinib (Cotellic). Il farmaco che ha visto il tempo di movimentazione più lungo, 149 giorni, è obinutuzumab (Gazyvaro).

Per il panel di farmaci utilizzati a livello regionale, è stata tracciata la movimentazione nell'ultima regione disponibile (dato aggiornato a Febbraio 2017) che ha visto il tempo necessario più breve per raggiungere l'ultima regione che ha utilizzato il farmaco, di 29 giorni per carfilzomib (Kyprolis) e specularmente il tempo più lungo, di 681 giorni per dabrafenib (Tafinlar).

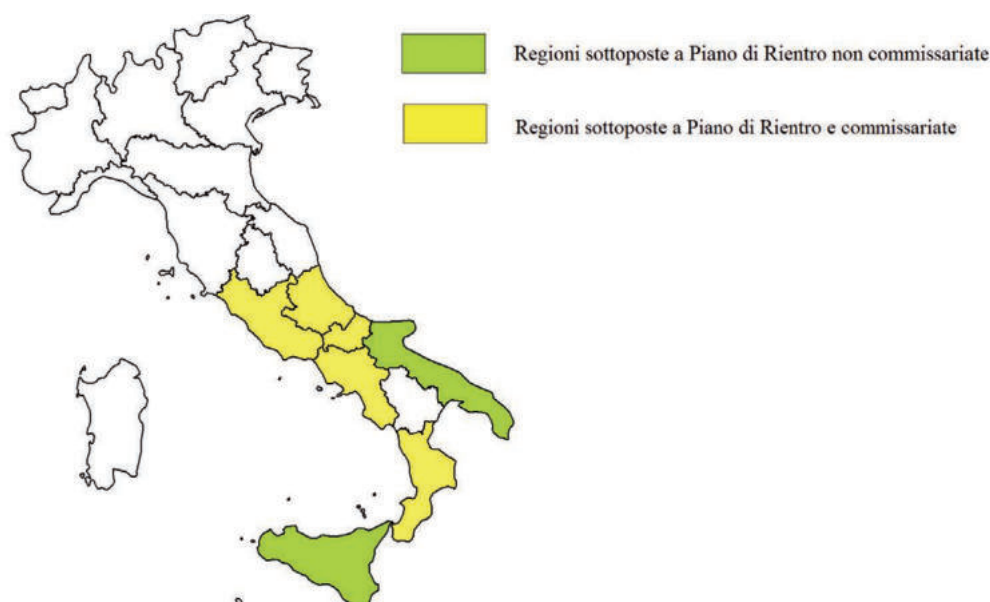
Processo		Numero di Prodotti	Media (giorni)	Media (mesi)
Europea	Prodotti autorizzati da EMA	45	383	12,8
	di cui orfani	19	346	11,5
Nazionale	Prodotti che hanno cominciato la fase di P&R	35	144	4,8
	di cui orfani	17	142	4,7
	Prodotti che hanno concluso la fase di P&R	24	260	8,7
	di cui orfani	11	324	10,8
	Prodotti che hanno avuto la Gazzetta Ufficiale a seguito di negoziazione	23	110	3,7
Regionale	Prodotti movimentati nelle regioni con la classe C(nn)	9	78	2,6
	di cui orfani	2	119	4,0
	Prime movimentazioni dei prodotti a livello regionale	21	31	1,0
	di cui orfani	10	44	1,5
	Ultime movimentazioni dei prodotti a livello regionale	12	293	9,8
	di cui orfani	8	256	8,5

Il confronto dei farmaci presenti nel panel con l'elenco dei farmaci innovativi pubblicato da AIFA negli ultimi anni^{16,17}, ha evidenziato la presenza di 7 farmaci che hanno visto l'attribuzione del requisito dell'innovatività. Il requisito dell'innovatività permette la disponibilità immediata del farmaco innovativo a livello regionale. La nostra analisi ha verificato che la prima movimentazione di 3 farmaci innovativi è avvenuta nello stesso mese della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di classificazione ai fini della rimborsabilità.

I restanti farmaci innovativi, in forza della scelta dell'Azienda di avviarne la commercializzazione, sono stati movimentati a livello regionale a seguito della pubblicazione della determina di C(nn) in Gazzetta Ufficiale.

I piani di rientro (PdR) per la loro natura di atti di programmazione, sono finalizzati a ristabilire l'equilibrio economico-finanziario delle Regioni interessate e, sulla base della ricognizione regionale delle cause che hanno determinato strutturalmente l'emersione di significativi disavanzi di gestione, individuano e affrontano selettivamente le diverse problematiche emerse nella regione stessa^{18,19}.

Il panorama regionale attuale vede l'esistenza di Piani di Rientro in essere per 7 Regioni Italiane, 5 delle quali sottoposte a piano di rientro e commissariate.



L'analisi FAVO - Intexo ha evidenziato che, nelle regioni sottoposte a Piano di Rientro, le tempistiche medie risultanti relative alla prima movimentazione sono di 132 giorni per i farmaci orfani e di 40 giorni per i restanti farmaci costituenti il panel. Interessante notare casi come la Puglia, sottoposta a Piano di Rientro ma non commissariata, abbia un numero consistente di prime movimentazioni al pari di regioni in equilibrio di bilancio.

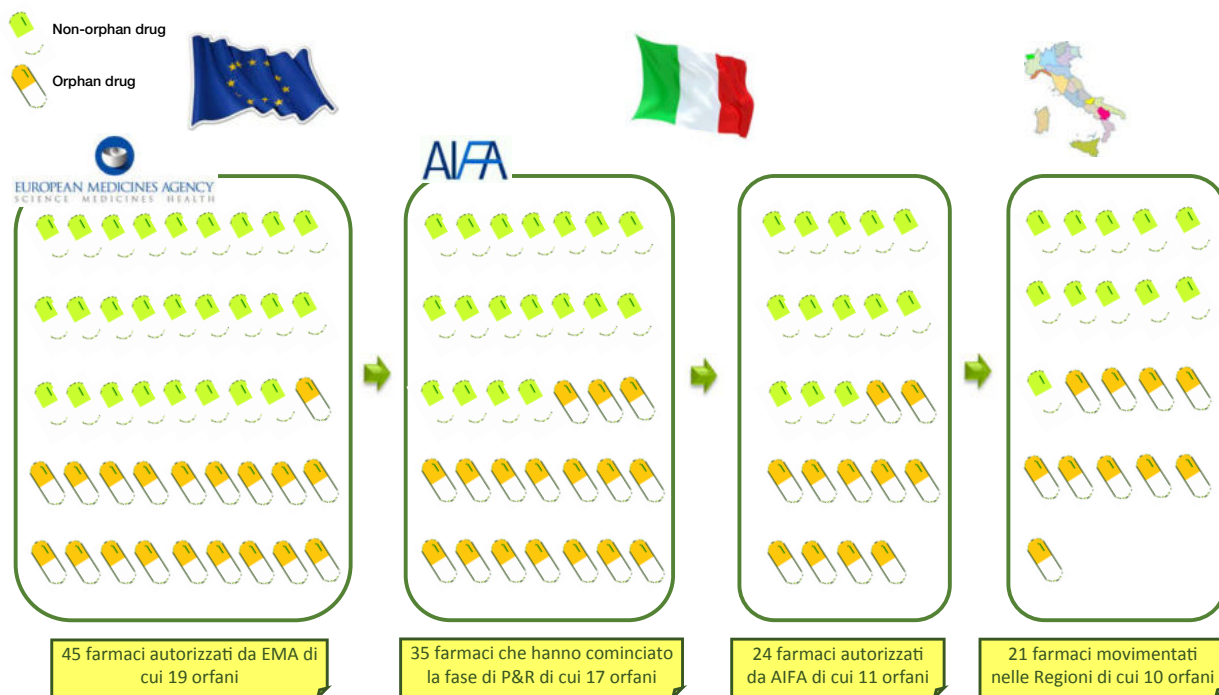
Va fatto presente che l'analisi si ferma ai dati di movimentazione disponibili a Novembre 2016 e che, pertanto, il tempo massimo risulta sottostimato, dal momento che non tutte le regioni avevano già movimentato tutti i farmaci.

¹⁶ Elenco principi attivi con parere della Commissione Tecnico scientifica sull'innovatività - Maggio 2015

¹⁷ Elenco dei farmaci innovativi aggiornato al 23 giugno 2016

¹⁸ Ministero della Salute – "Gli obiettivi dei piani di rientro"

¹⁹ Farmindustria – "Piani di Rientro Regionali" – Direzioni Relazioni Regionali – Aggiornamento di Febbraio 2014

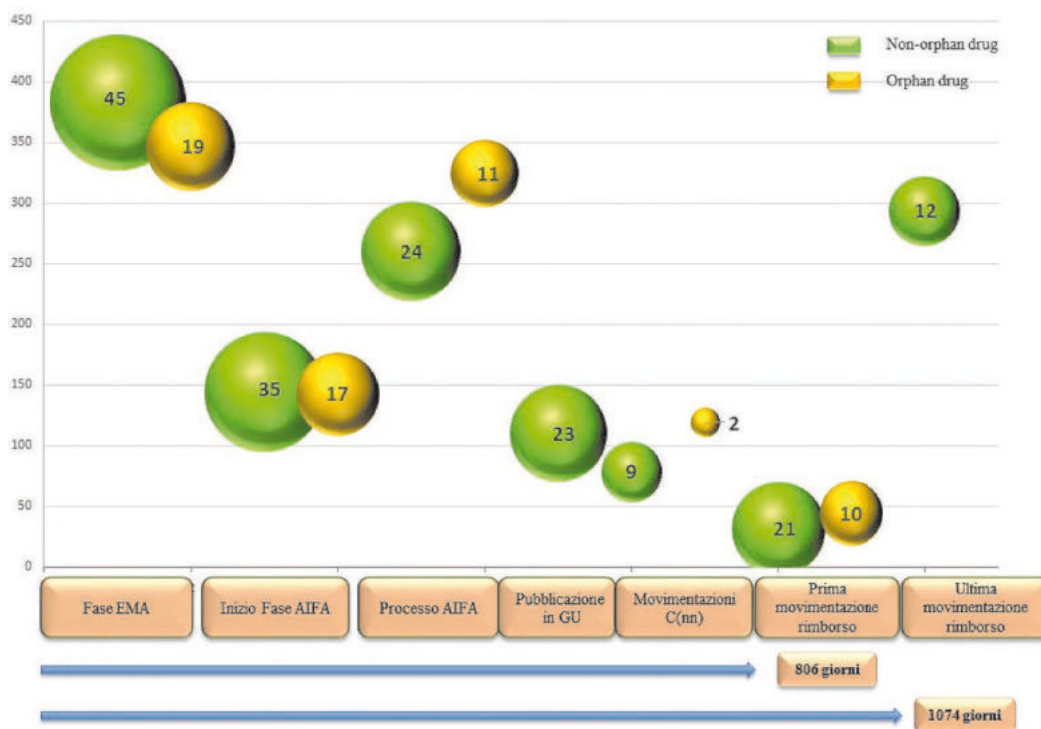


Le valutazioni in EMA richiedono, per i farmaci in esame, mediamente 383 giorni, necessari al puntuale esame delle caratteristiche farmacologiche cliniche e di safety del farmaco. Dopo l'approvazione EMA, grazie in particolare all'introduzione della classe C(n), i farmaci possono venire immediatamente messi a disposizione dei pazienti, in una media di 78 giorni, in attesa del completamento dell'iter negoziale.

Sulla base dell'analisi FAVO - Intexo, AIFA richiede una media di 260 giorni per la valutazione di un farmaco, tempistica che però risulta ridotta nell'ultimo anno, rispetto ai precedenti. A livello generale c'è da registrare quindi una velocizzazione dei processi nazionali, dal momento che AIFA ha ridotto in modo significativo i tempi per la ratifica nazionale dell'autorizzazione a seguito della registrazione europea. Tuttavia tale procedura non rende di fatto disponibile il farmaco in maniera omogenea a tutti i pazienti, dal momento che quando i farmaci vengono classificati in C(n), che in buona sostanza significa che il farmaco è disponibile ma non ancora rimborsato, questi vengono messi a disposizione dei soli pazienti trattati nelle Regioni o negli ospedali che scelgono di farsene carico.

Senza contare poi i tempi necessari alle Regioni per renderli disponibili presso le proprie strutture sanitarie. Emblematico, infatti, osservare le ampie variabilità a livello regionale, con forti disparità tra regione e regione, che si estendono da un tempo minimo di movimentazione nella prima regione italiana di 31 giorni ad un tempo massimo nell'ultima regione movimentata di 293 giorni.

Un farmaco, dunque, da quando l'Azienda deposita il dossier di autorizzazione e valutazione presso EMA a quando diviene effettivamente disponibile al paziente nella prima regione in cui il farmaco viene movimentato, necessita di un tempo medio di 806 giorni, ovvero 2,2 anni. Tale scenario muta quando viene valutata la movimentazione nell'ultima regione individuata, passando a 1074 giorni, ovvero circa 3 anni.



Fase EMA: Fase valutativa Europea (scientifica)

Fase AIFA: Fase valutativa Nazionale (scientifica ed economica)

Movimentazioni in C(nn): vendita/ utilizzo del farmaco attraverso la classe non negoziata C(nn)

Prima/ Ultima movimentazione in rimborso: prima/ ultima vendita/ utilizzo del farmaco a livello regionale con la classe di rimborso

In conclusione, l'analisi FAVO - Intexo ha dimostrato come il processo di accesso al paziente sia articolato, complesso, multifaccettato e *time consuming*. I farmaci oncologici del panorama farmaceutico internazionale prima e nazionale poi, offrono la potenzialità di produrre un progressivo miglioramento degli outcomes, come evidenziato dal Rapporto AIRTUM 2015, che si traduce in un aumento del tasso di sopravvivenza a 5 anni per la maggior parte dei tumori.

Le nuove classi terapeutiche in arrivo, da sole o in associazione, condurranno ad una evoluzione del trattamento di molte patologie oncologiche, in quanto permetteranno, in molti casi, di migliorare la sopravvivenza dei pazienti, associandola spesso ad un profilo di tossicità più conveniente rispetto alla "classica" chemioterapia, per quanto la tossicità non sia ovviamente trascurabile anche con molti dei nuovi farmaci. In molti casi, tali farmaci sono destinati a pazienti con patologie oncologiche severe, con prognosi infausta e che potenzialmente possono beneficiare di un ridotto armamentario terapeutico. Un siffatto scenario pone, a livello italiano come a livello globale, una concreta sfida di sostenibilità al sistema. L'innovazione terapeutica, passaggio più sensibile del processo, deve essere associata ad una congrua *timeline* di valutazione, che sia volta alla riduzione dei tempi amministrativi, nel rispetto delle tempistiche di legge.

A tal proposito, i molteplici interventi messi in atto dall'EMA prima, nelle valutazioni scientifiche dei farmaci, e dal Sistema Sanitario Nazionale poi, nella definizione di accordi e strumenti che, permettendo un accesso al farmaco precoce, possano garantire una valutazione degli outcomes e dell'efficacia, sono volti alla riduzione delle tempistiche e all'accesso più rapido alle cure. Risulta necessario, ora più che mai, rendere tutti i processi efficienti, al fine di garantire efficacemente l'accesso al paziente giusto, nel momento giusto, al farmaco giusto. La velocizzazione delle procedure nazionali va vista come un aspetto sicuramente positivo e tutti si augurano che si continui in tale direzione; ma sicuramente serve anche velocizzare il processo di definizione della rimborsabilità, perché un farmaco è realmente disponibile solo quando il SSN è in grado di offrirlo ai cittadini. Altrimenti lo potrà utilizzare solo una quota residuale di malati, creando squilibri inaccettabili nella popolazione.