

# IHPB

## ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

### IL CASTELLO DI F. KAFKA: OVVERO DELLE PROCEDURE DI REGISTRAZIONE DEI FARMACI ONCOLOGICI IN ITALIA

#### AUTORE

**Roberto Bordonaro**

*Segretario Nazionale Associazione Italiana di Oncologia Medica; Direttore Struttura Complessa di Oncologia Medica e del Clinical Trial Center, ARNAS Garibaldi di Catania*

#### INTRODUZIONE

Il progresso delle conoscenze della biologia dei tumori ha contribuito ad aprire una molteplicità di nuovi scenari che stanno traducendosi già oggi, e lo faranno ancor più nel prossimo futuro, nella definizione di nuovi paradigmi da applicarsi alla ricerca preclinica e clinica e ai processi di diagnosi e cura delle principali neoplasie solide ed ematologiche, modificandone in maniera drammatica la storia naturale ed offrendo ai pazienti nuovi orizzonti di sopravvivenza e maggiori potenzialità di guarigione.

L'identificazione di nuovi biomarcatori coinvolti nei fenomeni di trasformazione ed evoluzione tumorale, la rinnovata capacità di intervenire sui processi di interazione tra immunità dell'organismo e cancro, la capacità di ingegnerizzazione di popolazioni cellulari al fine di potenziarne la capacità di aggressione nei confronti della malattia ed altro ancora ci hanno già da qualche tempo introdotti nell'era della medicina di precisione e della immuno-oncologia restituendoci, in molti casi, risultati fino a pochi anni fa impensabili in termini di prolungamento delle sopravvivenze in neoplasie quali il melanoma, il tumore della mammella e del colon-retto o in

alcune forme di tumori polmonari.

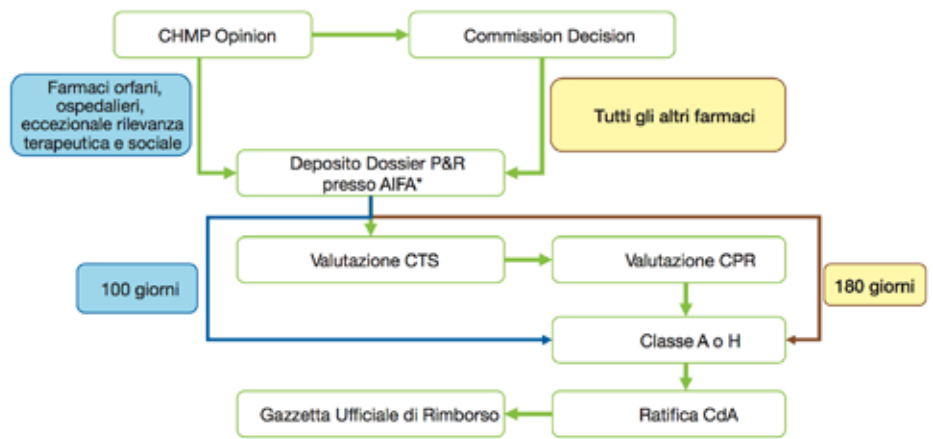
Un simile panorama, se da un lato fotografa il crescente ruolo delle scienze oncologiche nei processi di tutela e miglioramento dei livelli di salute pubblica, dall'altro pone le istituzioni di fronte alla necessità di ottimizzare i meccanismi di governo delle risorse disponibili, per garantire un pronto recepimento della innovatività ed eque condizioni di accesso alle cure.



**Percorsi registrativi**

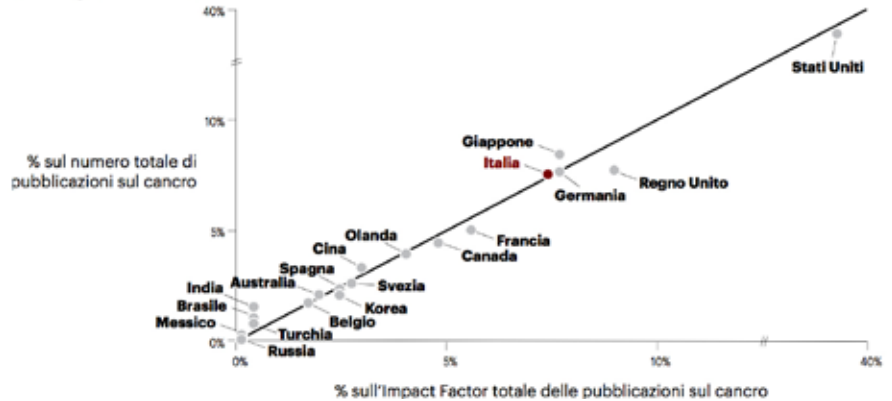
I nuovi medicinali oncologici ottengono l'autorizzazione alla immissione in commercio in Europa seguendo una procedura centralizzata; l'avvenuta registrazione da parte della European Medicine Agency si traduce nell'assegnazione di una "Marketing Authorization" (MA) comune a tutti gli stati membri.

Un'analisi condotta sui farmaci oncologici approvati nel quadriennio 2013-2016 testimonia come il tempo medio che intercorre tra la presentazione del dossier registrativo e l'approvazione sia in media di 383 giorni, oscillando tra un minimo di 227 ed un massimo di 770 giorni, il che ovviamente già configura una prima criticità correlata alla capacità di EMA di fornire una risposta alla domanda di salute dell'intera Comunità Europea. Dal momento della registrazione da parte di EMA, lo scorrere della sabbia dentro la clessidra è conseguenza delle procedure amministrative previste dai singoli Stati che, attraverso le norme di cui si dotano, esprimono sia il proprio diverso modo di sentire l'obbligo di assolvere al dovere di rendere agevole l'accesso alla innovatività alle rispettive comunità, quanto la propria capacità di rendere fluidi i percorsi della burocrazia. La competitività di uno Stato si misura tanto in termini di capacità di essere parte del processo di produzione delle conoscenze e della loro traduzione in innovatività, quanto nella efficienza che dimostri nel renderne i risultati disponibili su larga scala alla propria



**L'Italia è uno dei cinque Paesi con le migliori competenze di Ricerca farmaceutica nel mondo**

Quantità e qualità delle pubblicazioni scientifiche per Paese (Oncologia; 2006-2007)



comunità. In una ideale classifica stilata sulla base della quantità e della qualità della produzione scientifica in ambito oncologico il nostro Paese si colloca tradizionalmente ai primi posti, esprimendone volumi paragonabili a quelli di Giappone, Regno Unito e Germania e superiori a quelli di un Paese da sempre considerato leader nella ricerca sul cancro come la Francia. Il quadro cambia radicalmente nel momento in cui si esaminino i principali indicatori della capacità di rendere disponibile l'innovatività che dalla ricerca deriva e di garantire equità di

accesso ad essa; mentre in realtà come quella tedesca i nuovi farmaci oncologici divengono erogabili contestualmente alla avvenuta registrazione da parte di EMA, nel nostro Paese è previsto un secondo passaggio autorizzativo che avviene sotto il controllo della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e si svolge in due fasi, la prima rappresentata dall'esame da parte del Comitato Tecnico-Scientifico (CTS), che ne riconsidera efficacia e sicurezza d'uso e la seconda da parte del Comitato Prezzi e Rimborsi (CPR), cui spetta la negoziazione del prezzo e delle moda-

lità di dispensazione e di rimborso. L'esistenza di questo secondo livello gerarchico fa sì che, dalla avvenuta registrazione da parte di EMA al momento in cui il medicinale ottiene la registrazione da parte di AIFA, con conseguente pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale, momento in cui diviene teoricamente erogabile anche in Italia, intercorrano in media ulteriori 260 giorni che si sommano ai 144 giorni in media già trascorsi tra la registrazione da parte di EMA e l'apertura della procedura presso il CTS ed ai 110 giorni che ancora trascorreranno in media tra la ratifica della decisione del CPR di AIFA e la effettiva pubblicazione della relativa determina sulla Gazzetta Ufficiale.

Non a caso abbiamo utilizzato il termine "teoricamente" per definire gli effetti della registrazione del medicinale da parte di AIFA; la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di registrazione si traduce in immediata disponibilità per l'acquisto da parte delle aziende sanitarie soltanto in tre Regioni italiane (Lombardia, Veneto e Friuli Venezia Giulia), che non sono dotate di un Prontuario Terapeutico Regionale (PTR); in tutti gli altri casi, la registrazione da parte di AIFA e la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale di prezzo e modalità di rimborso, dovranno essere seguite dall'inserimento in PTR, configurando un terzo livello gerarchico di valutazione.

Questo ulteriore passaggio si consuma in tempi molto variabili a seconda delle diverse realtà regionali, andando da

	Processo	Numero di Prodotti	Media (giorni)	Media (mesi)
Europea	Prodotti autorizzati da EMA	45	383	12,8
	di cui orfani	19	346	11,5
	Prodotti che hanno cominciato la fase di P&R	35	144	4,8
Nazionale	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

#### Fase valutativa Regionale



un minimo di 40 giorni (Umbria) ad un massimo di 170 (Calabria) (IX Rapporto sulla Condizione Assistenziale dei pazienti oncologici, 2017).

La registrazione in PTR, inoltre, pur traducendosi in un formale recepimento del nuovo medicinale all'interno dei prontuari aziendali, non è ancora sufficiente a renderli acquisibili ed erogabili ai pazienti; ad esso infatti fa seguito la raccolta dei fabbisogni espressi dalle singole aziende, la loro trasmissione alla Centrale Unica di Committenza (CUC), l'emissione da parte di questa di un Codice Identificativo Generale Master (CIG) e dalla sua trasmissione da parte della CUC alle singole aziende sanitarie che, una volta ricevuto, potranno accedere ad uno specifico sito e derivarne il proprio CIG "deri-

vato" che permetterà loro di procedere all'acquisto del farmaco. Una volta espletati tutti questi passaggi, restano solo i tempi tecnici di consegna del medicinale alle singole aziende sanitarie che potranno finalmente erogarlo all'utenza.

#### Casi paradigmatici

In questo panorama kafkiano si inscrivono casi limite come quello verificatosi recentemente in Sicilia e che a buon diritto assurge ad esempio paradigmatico di come la farraginosità e l'indifferenza della burocrazia si possano fare strumenti di disuguaglianza sociale. L'assenza di lungimiranza dei governi che negli anni precedenti si sono succeduti nella Regione non aveva previsto per la Commissione per il

Prontuario Terapeutico Ospedaliero Siciliano (PTORS) la continuità amministrativa, essendone prevista la decadenza contestuale a quella dei governi che l'avevano nominata; in ottobre 2017 esaurisce il proprio mandato il Governo Crocetta e la Commissione PTORS si scioglie, per essere ricostituita solo nel marzo del 2018.

La paralisi che ne segue incide sui percorsi autorizzativi di diverse nuove molecole anticancro, tra cui citeremo ad esempio l'osimertinib ed il palbociclib, entrambi registrati in classe H con fissazione di prezzo da parte di AIFA attraverso determina, pubblicata in Gazzetta Ufficiale l'8 agosto del 2017 per il primo ed in data 22 dicembre 2017 per il secondo.

In aprile 2018 la Commissione si insedia e, alla prima data utile, recepisce entrambi i farmaci nel PTORS: la determina assessoriale che sancisce tale decisione viene emessa in data 14 aprile. Seguono la raccolta dei fabbisogni delle aziende nei due bacini dell'Isola, orientale ed occidentale, e la loro trasmissione alla CUC, che porta a compimento le procedure di propria competenza solo nel successivo mese di luglio, epoca in cui i due farmaci divengono finalmente disponibili per i pazienti siciliani, ad oltre 10 mesi dalla registrazione per osimertinib e oltre 8 per palbociclib, epoca da cui entrambi i farmaci erano divenuti erogabili ai cittadini residenti nelle tre Regioni italiane in cui non insiste un PTR.

Chi scrive sente il dovere deontologico



di sottolineare che un paziente per cui sia indicato l'uso di osimertinib, qualora non possa riceverne la somministrazione e venga avvitato alla migliore terapia alternativa, non solo vede la propria aspettativa di vita ridursi del 60%, ma è destinato ad andare incontro a decesso entro 4 mesi circa: ciò dovrebbe chiaramente rendere conto di come ritardi simili a quelli descritti possano essere esiziali per la storia di malattia di numerosi pazienti. Per sopperire alle inaccettabili carenze ed ai ritardi della burocrazie, alcune (poche) aziende sanitarie siciliane avevano nel frattempo proceduto ad acquisire il medicinale con procedure di contrattazione "ponte", garantendo una parte dei pazienti ad esse afferenti: resta però da sottolineare che l'erogazione con questa modalità impedirà alle aziende virtuose di richiederne la compensazione dei costi (possibile solo nel momento in cui la procedura descritta in precedenza portata a compimento) e vedranno quindi gli stessi costi gravare sui bilanci delle Unità operative, ponendole a rischio di penalizzazioni economiche e di sanzioni.

### I Fondi per i Farmaci Innovativi

Al fine di garantire accesso e disponibilità dei prodotti innovativi della

farmaceutica e per far fronte alle crescenti voci di spesa ad essi connessi, il legislatore ha istituito, con le Leggi 190/2014 e 232/2016 i Fondi per i Farmaci Innovativi (FI) e per i Farmaci Innovativi Oncologici (FIO) i cui obiettivi aggregati erano il vincolo delle risorse, la temporaneità e il rispetto dei tetti di spesa; essi venivano di fatto a definire e completare il concetto di "premierità" destinato alla innovazione terapeutica, già introdotto dalla legge 192/2012 che ne prevedeva l'automaticità di recepimento da parte dei PTR. L'introduzione di tali fondi ha reso improcrastinabile la declinazione dei criteri di identificazione della innovatività: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove sono i fondamenti scelti da AIFA per la classificazione dei livelli di innovatività in ambito farmaceutico. I medicinali classificati come "innovativi assoluti" accedono al finanziamento dei fondi per gli innovativi, mentre quelli che afferiscono al livello di "innovatività potenziale" godono solo del recepimento automatico da parte delle Regioni. Entrambi i fondi afferiscono al Fondo del Sistema Sanitario Nazionale (FSN) e non rientrano quindi nel novero dei finanziamenti destinati alla farmaceutica; fino



al 2017 erano oggetto di trasferimento dal Ministero delle Finanze (MEF) al Ministero della Salute, mentre la Legge di Bilancio 2019 sancisce il loro permanere, sotto forma comunque di fondi vincolati, al MEF.

Le modalità di definizione della innovatività ed il conseguente accesso o meno ai fondi dedicati, unitamente alle modalità del loro utilizzo, pongono alcune questioni che riteniamo utile affrontare. La prima è che sembra chiaro che si voglia indirizzare la ricerca, attraverso l'utilizzo di incentivazioni burocratiche ed economiche, verso i bisogni insoddisfatti; occorre interrogarsi però se sia più fruttuoso farlo con una incentivazione "ex post" come in questo caso, o se non sarebbe altrettanto utile, se non di più, farlo con incentivazioni "ex ante".

La seconda, essendo i benefici derivanti dal riconoscimento di innovatività assoluta limitati nel tempo (36 mesi) ed accedendo ad essi per il tempo residuo i farmaci "me too", cioè quelli giunti successivamente a registrazione per la medesima indicazione ed a cui venga riconosciuta egualmente l'innovatività, si rischia di spingere le Aziende Farmaceutiche ad una rincorsa per giungere per primi all'ottenimento della innovatività, con potenziale sacrificio della qualità della ricerca in favore della rapidità di ottenimento dei dati utili alla registrazione. La terza questione risiede nella "non comunicazione" tra i due fondi, che si traduce nella impossibilità di travaso tra essi nel caso in cui uno

dei due non venisse attinto completamente, con conseguente inutilizzo di risorse già destinate; tale riflessione non sembri scolastica, deponendo l'analisi dei dati di spesa dei primi sette mesi del 2018 per un più che parziale utilizzo delle rispettive ripartizioni da parte di numerose amministrazioni regionali. Una ulteriore considerazione occorre farla sul frequente disconoscimento del dettato normativo inerente il recepimento automatico di prodotti normativi, sempre comunque condizionati a sottostare alle procedure di registrazione da parte dei singoli PTR. Le difficoltà ad accedere ai trattamenti farmacologici sono percepite chiaramente dalla comunità dei pazienti: dal XX Rapporto PIT-Salute sono riportati i risultati di una indagine condotta nel corso del 2017 da Cittadinanzattiva da cui emerge come il 30% circa delle criticità di accesso ai farmaci sia riscontrabile secondo l'utenza a carico dei farmaci di classe H e, tra questi, nel 9% dei casi ai farmaci antitumorali. L'eccessiva lunghezza e la disparità dei tempi di recepimento dei nuovi farmaci da parte dei singoli PTR sono indicati tra le principali cause di disuguaglianza di accesso alle nuove terapie: un terzo circa dei nuovi farmaci ed il 15% dei farmaci innovativi attende oltre 60 giorni per ottenere il recepimento da parte dei PTR.

### **Il Diritto alla tutela della Salute**

L'articolo 32 della nostra Costituzione recita "... la Repubblica Italiana tutela la salute come fondamentale diritto

dell'individuo ed interesse della collettività..."; tali altissimi concetti sono stati adottati come principi ispiratori del nostro Sistema Sanitario Nazionale che si pone come dovere primario il "... garantire parità di accesso alle cure a tutti i cittadini... senza nessuna distinzione di condizioni individuali, sociali ed economiche...".

A chi legge non sfuggirà purtroppo come l'asperità dei percorsi burocratici che i farmaci oncologici, siano essi innovativi o meno, sono costretti a seguire, oltre a configurarsi nei fatti come un dilazionamento occulto della spesa, sconfessi clamorosamente i nobili intenti dichiarati, divenendo strumento di disuguaglianza di accesso alle cure su base regionale.

Il tutto dando luogo a violazioni del dettato normativo, di fatto impedendo o ritardando l'erogazione di Livelli Essenziali di Assistenza e disconoscendo i contenuti della legge 192/2012, oltre che alla denegazione di un diritto sancito costituzionalmente.

La Politica non può restare indifferente di fronte a queste evidenze: essa ha le attribuzioni e l'opportunità per intervenire, oltre che averne il dovere etico.

### **Riepilogo delle criticità**

Per favorire la formazione dell'opinione e ricapitolando, quindi:

a) i PTR sono investiti della funzione di "Terzo Filtro Istituzionale" dopo due Enti gerarchicamente superiori (EMA ed AIFA) che si sono già pronunciati su efficacia, sicurezza d'uso,

prezzo e modalità di rimborso di un farmaco. Il loro ruolo in tal senso è ridondante;

b) i PTR non possiedono gli spazi normativi per indirizzare l'utilizzo del farmaco, non potendo intervenire sulle indicazioni registrate da parte di AIFA. In tal senso esistono sentenze del Consiglio di Stato che ne hanno tracciato i confini decisionali;

c) in alcuni casi i PTR non garantiscono continuità amministrativa; la qual cosa, in condizioni estreme, si è tradotta in enormi ritardi nella resa in disponibilità di farmaco importanti;

d) I farmaci che AIFA classifica come classe H e/o come "innovativi" entrano automaticamente nei livelli essenziali di assistenza; la loro non disponibilità viola il dettato normativo;

e) l'avvenuto inserimento in PTR di un nuovo farmaco di classe H e/o innovativo non si traduce automaticamente in possibilità di erogazione da parte delle Aziende Sanitarie; seguono altre procedure (raccolta dei fabbisogni, invio alla Centrale Unica di Committenza, assegnazione del Codice Identificativo Generale) che si traducono in un ulteriore, spesso importante, dilazionamento dei tempi e conseguente prolungamento della denegazione dei diritti dei pazienti oncologici.

La farraginosità della intera procedura di acquisizione dei nuovi farmaci da parte delle aziende sanitarie si fa spesso strumento di diseguità sociale, penalizzando fortemente i pazienti, residenti nelle Regioni in cui la buro-

crazia è tradizionalmente meno efficiente.

### Le proposte

Chi scrive ritiene che per sanare le gravi criticità elencate si debba:

a) sottrarre ai PTR la funzione di terzo filtro, statuendo la recezione automatica in prontuario dei farmaci classe H e/o innovativi al momento della loro registrazione in gazzetta ufficiale, eliminando così una importante determinante dei tempi di latenza ed abbreviando l'intervallo entro il quale i farmaci siano resi disponibili;

b) far sì che l'identificazione dei Centri Prescrittori autorizzati alla erogazione dei nuovi farmaci classe H e/o innovativi sia decisa automaticamente dai Servizi Farmaceutici degli Assessorati alla Salute, sulla scorta dei riferimenti normativi vigenti;

c) avviare la raccolta dei fabbisogni delle aziende sanitarie preventivamente rispetto alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale delle determinazioni AIFA di registrazione dei nuovi farmaci;

d) garantire alle aziende sanitarie la possibilità di approvvigionarsi dei nuovi farmaci emettendo dei Codici Identificativi Provvisori, nelle more della emissione del Codice Generale da parte della CUC e facendo sì che i quantitativi di farmaco acquistati con questa modalità "provvisoria" possano essere posti in compensazione secondo le procedure previste (Flusso F per tutto il territorio nazionale e Flusso F e Flusso T per la sola Regione Sicilia),

onde evitare di creare un aggravio extra-budget alle Unità Operative che li utilizzino con tale modalità;

e) che venga rispettato il dettato della Legge 192/2012 che sancisce il recepimento automatico in PTR dei medicinali cui venga riconosciuta l'innovatività assoluta o potenziale, eliminando il passaggio che ne preveda comunque l'esame da parte delle commissioni PTR;

f) che ai Fondi per i Farmaci Innovativi sia garantita continuità, alimentandone le fonti di finanziamento e che venga prevista la possibilità di travasare risorse dall'uno all'altro, eliminando un elemento di rigidità che rischia di favorire il non utilizzo di parte delle risorse stanziate.

### Conclusioni

Viviamo in un Paese che si pone tra i vertici mondiali per produzione scientifica in ambito oncologico ed in cui gli indicatori di qualità delle cure dei principali tumori sono i migliori dell'intera Comunità Europea; il che depone per una elevata qualità dei ricercatori e per una buona efficacia della assistenza sanitaria. A questo purtroppo non corrisponde la qualità dei percorsi amministrativi, cui si aggiunge l'aggravio di una burocrazia opprimente e spesso indifferente: sugli ultimi due punti chi legifera ha il potere ed il dovere di intervenire.

Le informazioni sono disponibili, gli strumenti ci sono: attendiamo i provvedimenti.

## Italian Health Policy Brief

Anno VIII - N° 4 - 2018

### *Direttore Responsabile*

Stefano Del Missier

### *Direttore Editoriale*

Marcello Portesi

## *Editore*



ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.

Contatti redazione:

Tel. +39 02 49538300

[info@altis-ops.it](mailto:info@altis-ops.it)

[www.altis-ops.it](http://www.altis-ops.it)

## *Comitato esperti*

Achille Caputi  
Claudio Cricelli  
Roberto Labianca  
Antonio Nicolucci  
Francesco Ripa Di Meana  
Carlo Signorelli  
Ketty Vaccaro  
Antonello Zangrandi



Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.