

I TEMPI DI ACCESSO AI FARMACI ONCOLOGICI: DALL'EMA..... AL MALATO.

A cura di:

C. Tomino (IRCCS San Raffaele) e F. De Lorenzo (FAVO)
C. Sansone e M. Prada (Intexo)

Massimo Di Maio, Stefania Gori, Carmine Pinto (AIOM)

Alcune premesse

- Nel 2016 la *pipeline* mondiale cumulativa di tutte le aziende del settore farmaceutico, era costituita da 13.718 *lead compounds* in fase di sviluppo pre-clinico e clinico, con un notevole predominio nello sviluppo di molecole oncologiche (4.176 molecole in sviluppo nel 2016, ovvero circa il 30% del totale).

Alcune premesse

- Ne consegue che nei prossimi mesi/anni sono in arrivo un numero considerevole di molecole per gruppi molto ben identificati di pazienti con valori di efficacia (si spera) notevoli.

La reale disponibilità dei farmaci

Tutte le Regioni hanno recentemente ridefinito il panorama dell'offerta sanitaria, concordando peraltro con il Ministero della Salute il rispetto dei LEA, in cui rientra anche l'assistenza farmaceutica.

Tuttavia, nel campo farmaceutico, continuano ad evidenziarsi dei ritardi (e di conseguenza dei possibili razionamenti) nei tempi di immissione nel mercato nazionale dei farmaci, ed in particolare nel tempo che trascorre tra il parere EMA/UE, l'autorizzazione alla commercializzazione ad opera della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e la concreta disponibilità per il paziente nei diversi territori.

Il processo registrativo

I farmaci oncologici, secondo il regolamento UE, 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'UE, è pertanto tenuta alla presentazione del dossier registrativo all'EMA.

L'EMA 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 all'azienda (*procedura clock-stop*).

Il processo valutativo e autorizzativo: la fase Europea

Fase valutativa Europea



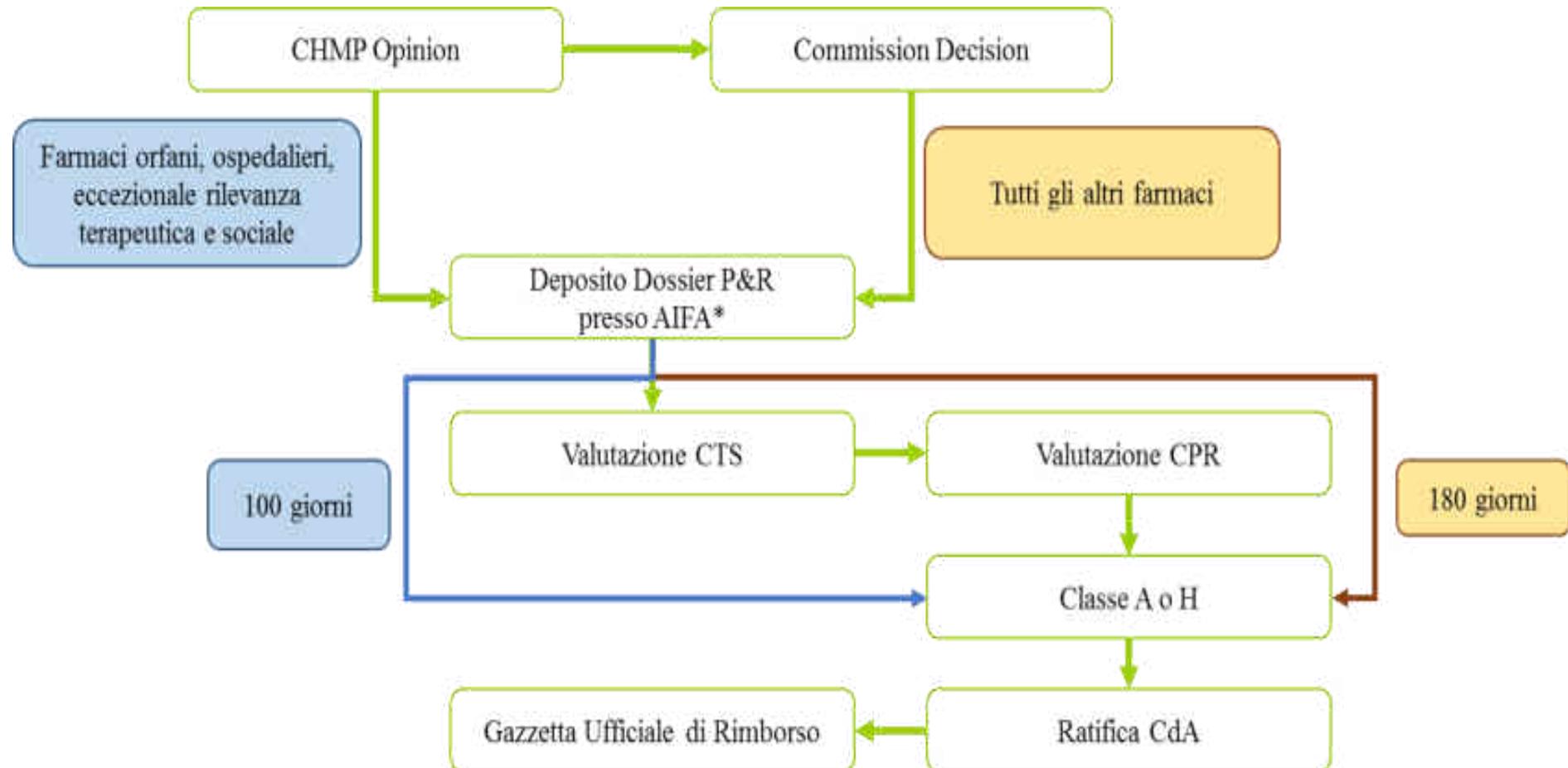
EMA application: deposito del dossier autorizzativo (di valutazione scientifica) presso l'EMA

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

210 giorni

Il processo valutativo e autorizzativo: la fase nazionale



L'analisi effettuata

- Proseguendo e ampliando il lavoro presentato nel Rapporto Annuale 2015, FAVO - in collaborazione con Intexo e AIOM - ha esteso l'analisi osservando il percorso di 43 farmaci oncologici registrati dall'EMA nel periodo 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 emtasine	NO
Cometriq	cabozantinib	SI	
2014	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
	Kisplyx	lenvatinib	NO
	Cabometyx	cabozantinib	NO
	Lartruvo	olaratumumab	SI
	Ninlaro	ixazomib	SI
	Ibrance	palbociclib	NO
	Venclyxto	venetoclax	SI

Il processo valutativo e autorizzativo: la fase Europea

L'analisi 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 da **227** giorni a **770** giorni.

Per i farmaci orfani, si va dai 203 giorni fino ai 539 giorni.

(tempo complessivo della fase "clock stop")*

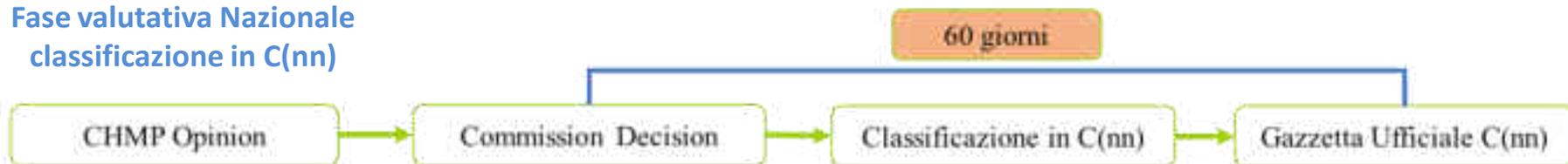


Il processo valutativo e autorizzativo: la fase nazionale

Sulla base dell'analisi fatta sui 43 farmaci oncologici, l'AIFA impiega una media di **260 giorni** per la valutazione nazionale.

Solo nell'ultimo anno si è osservata una velocizzazione del processo; quindi l'AIFA ha ridotto in modo significativo i tempi per la ratifica nazionale dell'autorizzazione a seguito della registrazione europea.

Fase valutativa Nazionale
classificazione in C(nn)



La classe C(nn), introdotta dalla Legge Balduzzi, è stata applicata a 9 farmaci del panel analizzato. Questi farmaci, hanno raggiunto la commercializzazione e pubblicazione in GU, in un tempo medio di **78 giorni** (range 15-150 giorni).

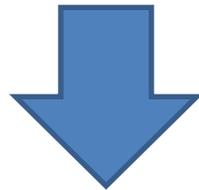
Due farmaci “orfani” sono stati commercializzati in classe C(nn), in 96 e 142 giorni.

Il processo valutativo e autorizzativo: la fase nazionale

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(nn), 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, o addirittura a carico del paziente stesso

Il processo valutativo e autorizzativo: la fase nazionale

Solo per dare un'idea, per tre farmaci oncologici recentemente autorizzati, il tempo successivo alla classificazione C(nn) per determinarne la rimborsabilità è stato di **161, 193 e 237 giorni** (che vanno quindi sommati ai **78 giorni** per arrivare alla Cnn)



239, 271, 315 giorni

Il processo valutativo e autorizzativo: la fase regionale

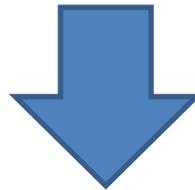


Il processo valutativo e autorizzativo: la fase regionale

I tempi necessari alle Regioni per rendere disponibili i farmaci analizzati presso le proprie strutture sanitarie sono in un range di **31 - 293** giorni.

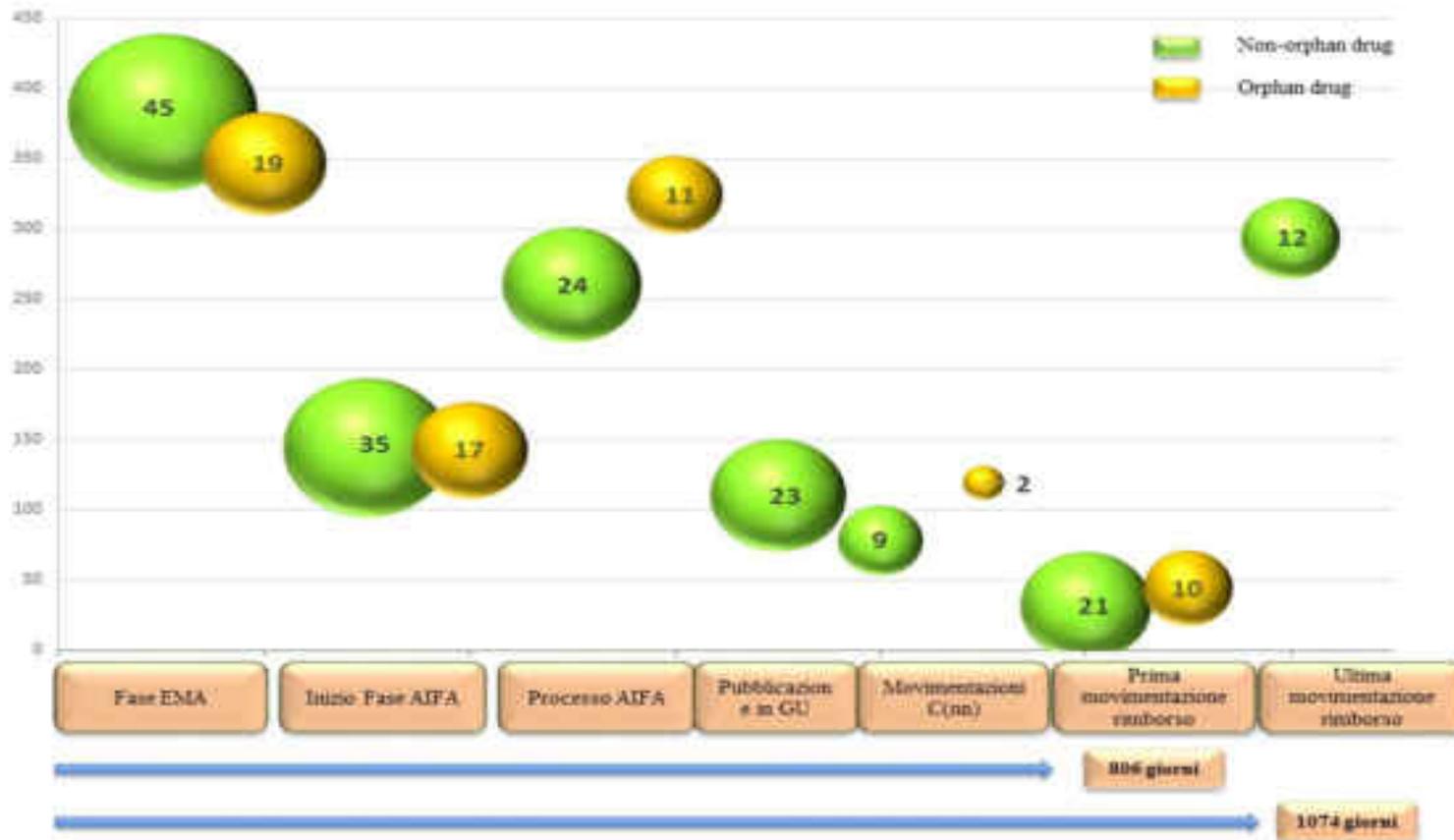
Il processo valutativo e autorizzativo: riassumendo.....

Facendo le dovute somme, una volta completato il processo di registrazione europeo, il paziente oncologico italiano deve attendere ancora un tempo che va **da 270 a 608 giorni** per avere la reale disponibilità di un farmaco nella propria Regione e a carico del Servizio Sanitario Nazionale.



Da 9 a 20 mesi dopo UE!!!!

Farmaci vs farmaci orfani



Fase EMA: Fase valutativa Europea (scientifica)

Fase AIFA: Fase valutativa Nazionale (scientifica ed economica)

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

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

Conclusioni

Bisogna sicuramente accogliere con favore gli interventi messi in atto dall'EMA (*Conditional Approval & Adaptive Licensing*) e dall'AIFA (*100 giorni*) per cercare di ridurre i tempi di accesso alle cure.

Conclusioni

Una terapia (e nell'oncologia è ancora più vero) non è realmente efficace quando è ad appannaggio di pochi eletti ma solo quando diventa disponibile per tutti i malati aventi bisogno, a carico quindi del Servizio Sanitario.

Conclusioni

A seguito di una registrazione centralizzata, c'è bisogno di ripensare la procedura nazionale, per accelerare il processo di eventuale rimborsabilità e soprattutto la disponibilità a livello regionale/locale.

E' davvero difficile spiegare ai malati, che oggi sono sicuramente ben informati, che un farmaco non è disponibile dopo molti mesi dall'autorizzazione europea, visto peraltro che questa dovrebbe tutelare ancora di più i malati stessi.

