

Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo



Centro Studi e Ricerche sulle
Biotecnologie Sanitarie e
Settore Biotech

Centro di Ricerche sulla
Gestione dell'Assistenza
Sanitaria e Sociale,
Università Bocconi

Dipartimento di
Scienze del Farmaco,
Università degli Studi del
Piemonte Orientale

Dicembre 2013

Indice

Executive summary	5
Nota introduttiva (a cura di Assobiotec).....	10
Nota introduttiva (Cergas Bocconi e Università del Piemonte Orientale).....	14
Referenti del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech per le due Università.....	18
Parte I. L'accesso ai farmaci biotecnologici nel Servizio Sanitario Nazionale	19
1. Introduzione.....	20
2. Fonti, dati e metodologia.....	21
3. La spesa per farmaci biotecnologici nel contesto della spesa farmaceutica in Italia	23
4. Trend nazionale di accesso (consumo e spesa) per categorie di farmaci biotecnologici	27
5. Trend nazionale di accesso (consumi e spesa) per canali di distribuzione	31
6. Impatto dei biosimilari (consumi e spesa) sull'accesso e diffusione di alcuni farmaci biotecnologici	33
7. Influenza dell'espansione di indicazione sull'accesso ad alcuni farmaci biotecnologici	43
8. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia a raffronto con le raccomandazioni di rimborso / valutazioni di beneficio incrementale in altri Paesi (NICE)	49
9. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia a raffronto con l'inserimento nei prontuari terapeutici regionali	51
Parte II. Politiche pubbliche nazionali e regionali di governo dell'accesso dei farmaci biotecnologici al Servizio Sanitario Nazionale	62
II.1 Politiche nazionali: trend e posizionamento rispetto al contesto internazionale	62
Bibliografia	72
II.2 Politiche regionali di governo del rimborso dei farmaci biotecnologici	73
II.2.1 Processi di valutazione ed inserimento dei farmaci biotecnologici nei prontuari regionali.....	73
1. Introduzione.....	73
2. Obiettivi, fonti e metodi.....	75
3. I prontuari terapeutici locali in Italia	76

4. Modalità di gestione dei prontuari regionali.....	77
5. L'accesso dei farmaci biotecnologici ai PTR.....	80
6. Conclusioni.....	90
Bibliografia.....	93
II.2.2 Forme di finanziamento extra-tariffa DRG dei farmaci biotecnologici	94
1. Introduzione.....	94
2. Obiettivi, fonti e metodi.....	95
3. La mobilità sanitaria e il File F.....	96
4. Le politiche di governo dei farmaci ospedalieri ad altro costo: un confronto internazionale	100
5. L'uso del File F a livello nazionale e regionale	101
6. Conclusioni.....	107
Bibliografia	114
II.3 Politiche regionali di governo delle dinamiche del mercato relative ai farmaci biotecnologici: azioni sui biosimilari	115
1. Introduzione.....	115
2. Obiettivi, fonti e metodi.....	116
3. Le linee-guida europee in materia di biosimilari	117
4. Politiche nazionali in materia di biosimilari	121
5. Politiche regionali in materia di biosimilari	122
6. Decisioni giurisprudenziali in materia di biosimilari.....	124
7. Conclusioni.....	127
Bibliografia	135
Documenti secondari.....	135
II.4 Politiche di monitoraggio e governo delle dinamiche prescrittive.....	137
II.4.1 Monitoraggio dei farmaci biotecnologici e relative patologie mediante registro: mappatura, utilizzo dei dati di registro ed elementi di criticità.....	137
1. Introduzione.....	137
2. Obiettivi, fonti e metodi.....	138
3. Quadro generale dei registri in Italia	140
4. Caratteristiche dei registri.....	142
5. Conclusioni.....	156
Bibliografia	175
II.4.2 La generazione di linee-guida e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) per patologie trattate con farmaci biotecnologici	176

1. Introduzione.....	176
2. I PDTA nel contesto nazionale.....	178
3. Obiettivo della ricerca, fonti e metodi	179
4. Caratteristiche, fonti informative e contenuti di PDTA e linee guida.....	180
5. Conclusioni.....	190
Bibliografia	191
Glossario	230

Executive summary

Il rapporto di ricerca “I farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo” costituisce il primo risultato del lavoro del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (d’ora in poi CeSBio) istituito nel 2012.

Il Centro Studi nasce dalla collaborazione tra il Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS) dell’Università Bocconi, il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell’Università del Piemonte Orientale e l’Associazione Italiana per lo Sviluppo delle Biotecnologie (Assobiotec) che ha supportato questa iniziativa con un *grant* triennale di ricerca.

Il Centro Studi ha per oggetto attività di ricerca in campo economico-sociale nell’ambito delle biotecnologie per la salute umana. Il primo rapporto si è focalizzato sui farmaci biotecnologici, data l’esistenza strutturata di informazioni sul relativo mercato, grazie alla collaborazione attivata con IMS Health, e l’attenzione iniziale su tale comparto, che rappresenta il più rilevante sotto il profilo delle dimensioni di mercato e sul quale si sono maggiormente focalizzate le iniziative di governo pubblico. È tuttavia intenzione del CeSBio estendere l’analisi ad altre rilevanti biotecnologie nel campo della tutela della salute, in parte collegate all’assistenza farmaceutica, quali test diagnostici e terapie avanzate.

Nella prima parte del presente rapporto viene illustrato il **trend nazionale degli acquisti di farmaci biotecnologici da parte del SSN**, a volumi (unità minime frazionabili) e valori (prezzi massimi di cessione per il SSN nel caso di acquisti diretti da parte del SSN / prezzi al pubblico nel caso dei – pochi - farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico in regime convenzionale).

Oltre ad un’analisi generale di tale trend, rispetto a quello dei farmaci complessivamente rimborsati dal SSN, lo studio si è focalizzato sul mercato *off-patent*, sui farmaci caratterizzati da estensione di indicazione nel periodo considerato, sui farmaci per i quali le valutazioni internazionali (e, in particolare, quelle del NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*) e regionali (ai fini dell’inclusione in prontuario) si sono dimostrate negative.

Le principali evidenze possono essere così sintetizzate:

- la spesa SSN per farmaci biotecnologici ha raggiunto nel 2012 i 3,5 miliardi di Euro; tale spesa rappresenta il 12,5% della spesa farmaceutica complessiva a carico del SSN ed il 34,5% della spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie, inclusi i farmaci

successivamente distribuiti direttamente al paziente o per tramite delle farmacie aperte al pubblico nell'ambito di accordi di distribuzione per conto;

- il tasso di crescita medio annuale della spesa per farmaci biotecnologici dal 2009 al 2012 è stato pari al 6,4%; se si considerano i farmaci biotecnologici acquistati dalle aziende sanitarie (che rappresentano il 91% della spesa complessiva per farmaci biotecnologici), il relativo tasso medio annuo di crescita è stato pari all'8,3%, in linea con la spesa complessiva per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie (al netto di quella per farmaci biotecnologici);
- l'utilizzo di farmaci biotecnologici in ambito ospedaliero (pazienti in regime di ricovero ed in setting ambulatoriale) rappresenta nel 2012 il 40% della spesa complessiva, a fronte di un 51% della spesa per farmaci in distribuzione diretta e per conto e di un 9% di spesa per farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico in regime di convenzione;
- i farmaci biosimilari (in particolare, epoetina α e filgrastim) hanno visto sensibilmente aumentare la propria quota di mercato a volumi e valori, raggiungendo complessivamente, nel 2012, il 21,8% del mercato di riferimento (molecole a brevetto scaduto) a volumi ed il 18% come spesa. L'aumento è stato particolarmente evidente negli ultimi due anni: questo è motivato in parte dall'iniziale latenza nella penetrazione dei biosimilari, in parte dall'attivazione di iniziative regionali finalizzate ad incrementare l'uso dei biosimilari, quali la definizione di target prescrittivi per i farmaci biosimilari - con l'eventuale responsabilizzazioni dei direttori generali e dei responsabili di unità operative complesse nel raggiungimento di tali target, le azioni sui processi di acquisto con una spinta all'uso di gare a lotti unici, l'indirizzo ai medici a prescrivere farmaci biosimilari per i pazienti *drug naïves*, le azioni specifiche sullo *switch* di terapia, e le iniziative di informazione sui biosimilari;
- il grado di diffusione dei farmaci biotecnologici mostra una certa correlazione con le decisioni di rimborso prese in altri paesi e, nel breve periodo, con l'ingresso nei prontuari regionali. Nello specifico, i farmaci per i quali il NICE ha espresso parere negativo per le insufficienti evidenze cliniche o l'elevata costo-efficacia, mostrano tassi di crescita del mercato inferiori a quelli raccomandati, sempre dal NICE. L'ingresso nei prontuari ha un importante effetto nel breve periodo: i farmaci inclusi in più del 65% dei prontuari regionali evidenziano una maggiore rapidità di accesso al SSN. Nel medio-lungo periodo l'effetto dei prontuari regionali è meno rilevante: ciò può essere determinato da una maggiore flessibilità delle commissioni terapeutiche locali nell'esaudire richieste

personalizzate di farmaci fuori prontuario da parte dei clinici o dal fatto che nel lungo periodo l'inclusione (o esclusione) nel prontuario è, rispetto ad altre politiche regionali/locali, meno determinante nell'influenzare l'accesso ai farmaci.

La seconda parte è dedicata alle principali politiche del farmaco a livello centrale e regionale, che hanno interessato i farmaci biotecnologici.

Con riferimento alle **politiche nazionali** vengono inquadrare le principali novità in campo regolatorio, quali:

- l'attivazione della Classe $C_{(nn)}$,
- la previsione, qualora le imprese richiedano la riunione delle procedure di rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e di classificazione ai fini della rimborsabilità e del prezzo (richiesta possibile per farmaci orfani / di eccezionale rilevanza terapeutica / ad uso esclusivo ospedaliero), che la decisione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) su prezzo e rimborso avvenga in cento giorni,
- la richiesta ad esperti del settore da parte di AIFA di revisione del cosiddetto "Algoritmo" dell'innovatività,

nel più ampio contesto della politica del farmaco in Italia, caratterizzato;

- da un forte orientamento al contenimento della spesa farmaceutica, la cui incidenza sulla spesa sanitaria pubblica si è ridotta dal 18,2% nel 2001 al 15,1% nel 2012;
- dalla presenza di tetti sulla spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera, con regole specifiche di gestione degli eventuali sfondamenti, aspetto che ha rafforzato le iniziative di contenimento della spesa, ma ha contribuito a diffondere logiche di *silos budgeting* nel SSN;
- dalla simultanea negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso dei farmaci, con una sistematica presenza di accordi negoziali di *managed market entry* (sconti; tetti di spesa per prodotto; tetti di spesa per classi; sconti sui primi cicli di terapia; rimborsi in caso di mancata risposta dei pazienti), ma con un basso livello di trasparenza del processo negoziale, non essendo disponibili pubblicamente documenti di "*appraisal*", ovvero di sintesi delle evidenze e del rationale delle decisioni negoziali prese;
- da tempi di accesso al mercato a livello nazionale più lunghi rispetto ad altri paesi europei.

Con riferimento alle **politiche regionali**, l'analisi distingue tra quelle che hanno agito sulle condizioni di rimborso dei farmaci (prontuari e sistemi di remunerazione dei farmaci utilizzati nell'ambito di prestazioni – di ricovero o ambulatoriali – tariffate), quelle che impattano sulle dinamiche di mercato (azioni finalizzate a rendere più concorrenziale il mercato *off-patent* – cfr. supra) e sulla domanda e comportamento prescrittivo (linee-guida e percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali), nonché le azioni finalizzate a rafforzare il monitoraggio dell'utilizzo dei farmaci e della patologie target (registri farmaco e patologia).

Con riferimento nello specifico ai prontuari regionali, vengono discusse (i) le modalità di organizzazione e gestione del processo decisionale (ii) la disponibilità negli stessi di alcune categorie di farmaci rappresentate dai farmaci orfani, da quelli soggetti a registro AIFA e dai farmaci considerati più critici in quanto a maggiore costo per i Servizi Sanitari Regionali. L'analisi rileva importanti differenze nella disponibilità di farmaci nei prontuari regionali. Inoltre, mentre per i farmaci soggetti a registro e, in parte, per quelli ad alto costo, non si rilevano particolari ritardi nel loro inserimento, la designazione di farmaco orfano non sembra essere un elemento preferenziale per il loro inserimento immediato nei prontuari. E' possibile, tuttavia, che l'accesso dei pazienti ai farmaci orfani sia indipendente dalla loro inclusione nei prontuari, anche se ciò non è esplicitamente previsto nei regolamenti delle commissioni terapeutiche regionali.

La seconda azione di governo ad impatto sull'accesso ai farmaci è rappresentata dal loro finanziamento. Diversi farmaci biotecnologici sono acquistati dalle aziende sanitarie e somministrati nell'ambito di prestazioni di ricovero diurno o ambulatoriali. Tali prestazioni sono remunerate a tariffa e, data la variabilità dei dosaggi e del numero di cicli per paziente, accade in diverse circostanze che le tariffe non coprano il costo della terapia farmacologica. In questo caso, le direzioni aziendali saranno poco propense a rendere disponibili tali farmaci. Per questo motivo diverse realtà regionali hanno previsto il finanziamento retrospettivo dei farmaci, per tramite di flussi informativi specifici (File F), utilizzati, tra gli altri, per i farmaci a distribuzione diretta e per conto. Tali iniziative regionali, a volte accompagnate dalla definizione di budget per tali farmaci, sono state poi estese, per alcuni farmaci oncologici, alla compensazione della mobilità interregionale.

Un ambito di particolare interesse nelle azioni di governo del comportamento clinico e, indirettamente, della domanda di prestazioni è rappresentato dalle linee-guida e dai percorsi

diagnostico-terapeutico-assistenziali, indagati con riferimento alle esperienze regionali e, quindi in una prospettiva limitata, essendo escluse le iniziative a livello di singole aziende sanitarie. Sono stati individuati 23 tra linee-guida (8) e percorsi (15) focalizzati su patologie neoplastiche, autoimmuni e diabete e con una forte concentrazione in poche realtà regionali (Piemonte ed Emilia Romagna sono le regioni con la maggiore presenza di linee-guida e percorsi regionali). Tali linee-guida e percorsi sono spesso focalizzati sulla terapia farmacologica, in cui vengono comunque richiamate (con alcune eccezioni, soprattutto riferite all'estensione in prima linea, di solito in associazione, di antitumorali di natura anticorpale) le indicazioni AIFA. In altri termini, la definizione di linee-guida e percorsi non sembra rappresentare, nella maggior parte dei casi, un'occasione di ridefinizione o di maggiore specificazione delle sequenze terapeutiche. In generale si assiste ad uno sforzo di integrazione nei percorsi di elementi critici organizzativi e di *setting* assistenziale per la gestione integrata del paziente, differenziandoli quindi in modo specifico dalle linee-guida.

Con riferimento infine ai registri (nazionali e locali), la relativa mappatura ha avuto per oggetto sia i registri farmaco (in particolare - ma non solo - quelli AIFA) sia i registri patologia che, potenzialmente, consentono di rilevare aspetti di natura epidemiologica (prevalenza ed incidenza), di *burden of disease* (mortalità, qualità della vita), di appropriatezza dell'uso delle prestazioni, di sicurezza ed efficacia in *real-life*, di percorso dei pazienti e di costo. L'analisi, nello specifico, è stata finalizzata ad evidenziare alcune dimensioni di processo (soggetti promotori, *governance*, accesso ai relativi dati) e di esito (ad esempio, pubblicazioni). Sono stati identificati ed analizzati 102 registri concernenti farmaci biotecnologici (19), prevalentemente nazionali (essenzialmente registri AIFA) e patologie per le quali sono previste terapie biotecnologiche (83 registri, di cui il 70% a livello locale e concentrati sulle neoplasie). Nonostante la ricchezza delle iniziative, il quadro che emerge è una sostanziale frammentarietà delle stesse, con riferimento sia alla copertura geografica, sia ai dati raccolti. Inoltre, gli studi condotti attraverso il lavoro di raccolta dati dei registri di patologia si limitano in molti casi ad analisi di carattere epidemiologico e all'indagine sui fattori di rischio e non vanno ad esplorare tematiche di carattere sanitario ed economico. Questa lacuna può essere in parte dovuta alla scarsa integrazione dei registri con i flussi informativi sanitari, integrazione che permetterebbe una lettura più completa di una patologia e della risposta a questa data dal sistema sanitario.

1. Nota introduttiva (a cura di Assobiotec)

Assistiamo quotidianamente, sui media nazionali ed internazionali, alla pubblicazione di numerose notizie ed indagini, più o meno incoraggianti, riguardanti il mondo della sanità, del farmaco, delle biotecnologie, dell'innovazione, della capacità di accesso dei pazienti alle nuove tecnologie.

Molto spesso, però, queste comunicazioni non riescono a contribuire ad un reale miglioramento della capacità del nostro Paese di produrre nuove tecnologie attraverso percorsi di ricerca, o di accedere in modo rapido e omogeneo ai frutti della ricerca stessa.

Se è vero che “in assenza di dati ogni opinione è lecita”, lo stimolo che Assobiotec ha fornito ai propri associati con il centro studi CeSBio affidato al CERGAS Bocconi ed all'Università del Piemonte Orientale, è stato proprio quello di investire in un progetto che aumentasse la qualità e l'oggettività delle proprie conoscenze, rendendole al tempo stesso accessibili in modo trasparente al mondo esterno.

Attraverso la collaborazione con i ricercatori del CeSBio, Assobiotec ha inteso sviluppare la raccolta di dati ed evidenze su alcuni degli argomenti chiave della ricerca sui farmaci e vaccini biotecnologici, al fine di basare le proprie affermazioni su dati concreti e validati. Evidenziando le aree nelle quali tale evidenze non sono disponibili (o non risultano completamente accessibili), Assobiotec intende rendere più semplice effettuare una fotografia della situazione nel nostro Paese.

Questo primo prodotto del lavoro del CeSBio, descritto nella breve introduzione a questo Rapporto di Ricerca, si è focalizzato sul farmaco biotecnologico, valutando in modo analitico e quantitativo questo segmento della ricerca e contribuendo, insieme all'Associazione, a dare priorità ai molti quesiti di ricerca che ancora oggi attendono una completa trattazione.

A questo rapporto seguiranno altri progetti originali di ricerca, scelti con il supporto di un importante comitato scientifico interdisciplinare, con l'obiettivo di capire e far capire sempre meglio il mondo delle biotecnologie.

I prodotti terapeutici “biotech” rappresentano oggi, a livello mondiale, il 20% dei farmaci in commercio, il 40% dei nuovi farmaci registrati e il 50% di quelli in sviluppo. E si prevede che nel 2017 un prodotto in commercio su due sarà biotecnologico. Spesso si tratta di farmaci

caratterizzati da un elevato tasso di innovatività e in larga misura rivolti al trattamento di patologie invalidanti e ad alto impatto sociale (malattie auto-immuni, epatiti, tumori liquidi e solidi, malattie neurologiche, malattie genetiche rare), per molte delle quali non si dispone ad oggi di risposte terapeutiche adeguate e che richiedono importanti attività di ricerca preclinica e clinica e attività produttive che utilizzano tecniche altamente specialistiche.

In questo settore l'Italia riveste un ruolo di primo piano, in considerazione della propria posizione nel mercato farmaceutico mondiale (quinto Paese al mondo) e degli importanti e crescenti investimenti in R&S sostenuti dalle nostre imprese.

E' quindi essenziale che questo impegno sia conosciuto e che, anche nel nostro Paese, l'impegno nella ricerca e sviluppo sia promosso e tutelato, nella prospettiva della sostenibilità complessiva del sistema.

Considerando che esiste un *continuum* tra le fasi di ricerca, sviluppo e produzione, e quelle di registrazione e di accesso al mercato di un prodotto biofarmaceutico, e che ognuna di queste presenta delle ricadute sulla successiva, si è reso necessario individuare alcune delle maggiori criticità che impattano sul settore del farmaco.

Il presente rapporto si pone l'obiettivo di studiare il mondo del farmaco biotecnologico nell'ambito delle politiche pubbliche nazionali e regionali di governo dell'accesso dei farmaci biotecnologici al servizio del Sistema Sanitario Nazionale, con una prospettiva economica, industriale ed in parte anche sociale.

L'itinerario di ricerca proposto si snoda attraverso i principali elementi del problema: il tessuto connettivo della ricerca in Italia, le sue peculiarità e i punti deboli, l'evoluzione delle competenze negli anni anche in relazione al cambiamento del mondo del farmaco, la connessione tra le politiche di governo dell'uso dei farmaci e le politiche sulla ricerca e sulla produzione, il finanziamento, la valutazione e il rewarding dell'innovazione tecnologica, industriale e terapeutica, il ruolo dell'industria, dalle piccole start up alle grandi multinazionali con portafogli diversificati, e la loro necessaria ma difficile interazione con il mondo della ricerca scientifica, con gli operatori sanitari, con le istituzioni.

I dati rilevano (o rivelano) uno scenario in divenire, grazie anche alla progressiva introduzione sul mercato di una quota crescente di farmaci biotech, alcuni dei quali sostituiranno completamente il farmaco di sintesi: il tasso di crescita medio annuale della spesa per farmaci biotecnologici dal 2009 al 2012 è stato pari al 6,4% e, se si considerano i

farmaci biotecnologici acquistati dalle aziende sanitarie (che rappresentano il 91% della spesa complessiva per farmaci biotecnologici), il relativo tasso medio annuo di crescita è stato pari all'8,3%.

In questo scenario, anche le politiche di governance sono in continua evoluzione, essendo chiamate a coniugare l'innovazione terapeutica e il crescente bisogno di contenimento delle spese sanitarie, ed è perciò importante che il sistema istituzionale, industriale e di ricerca conosca in modo accurato il contesto nel quale è chiamato a prendere importanti decisioni.

In una delle prossime attività di ricerca, il CeSBio si concentrerà sul produrre un'analisi del mondo della diagnostica, e le opportunità che lo sviluppo delle nuove biotecnologie targeted, integrate all'evoluzione dei percorsi e delle tecnologie utilizzate nella diagnostica, offrono in un sistema che sia realmente integrato.

Ora più che mai, con una spesa sanitaria pubblica in costante aumento in tutti i Paesi industrializzati, è necessario chiedersi in quali modalità il farmaco biotech possa contribuire non solo ai bisogni di salute della popolazione, ma anche alla razionalizzazione delle spese e, al tempo stesso, all'innovazione del tessuto industriale del Paese, creando anche occupazione giovanile e qualificata.

Le decisioni relative all'uso di un farmaco, così come quelle di un sistema diagnostico o di un processo assistenziale, devono necessariamente essere precedute da un'accurata analisi e valutazione di efficacia degli stessi, ma anche delle conseguenze – sociali, etiche ed economiche - legate alla scelta tra le alternative disponibili.

E' innegabile l'impatto che un farmaco ha sul territorio, in termini di diminuzione di ricoveri, di costi sociali e di forza lavoro, rappresentando già di per sé uno strumento di forte risparmio. Nel caso del farmaco biotecnologico, considerato il valore aggiunto e le specificità di cui sopra, le biotecnologie possono davvero rappresentare un fattore determinante per il contenimento dei costi e per la garanzia della qualità delle cure offerte. Semplicemente, in molti casi, il costo maggiore di un farmaco innovativo viene ampiamente superato dalla spesa che deriva da una patologia non curata, o curata in modo non efficace.

Una maggiore integrazione di questi elementi dovrebbe aiutare il sistema a sfruttare le sinergie e a migliorare gli aspetti organizzativi relativi alle nuove opportunità offerte dalla tecnologia, e soprattutto ad essere preparato in termini di programmazione, migliorando i

tempi di ingresso dei farmaci e soprattutto rendendone la diffusione e commercializzazione un *continuum* con il mondo della ricerca.

In conclusione, grazie a questo rapporto, che analizza alcune delle aree chiave per il farmaco biotecnologico in Italia, vogliamo oggettivarne il valore aggiunto, fornendo dati qualitativi e quantitativi, che permettano di fornire nuovi spunti ai decision makers istituzionali, così da dialogare assieme su proposte concrete di integrazione tra società, ricerca e industria che rilancino il ruolo del nostro Paese nel settore.

2. Nota introduttiva e contenuti del report (Cergas Bocconi e Università del Piemonte Orientale)

Il presente rapporto di ricerca costituisce il primo risultato del lavoro del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech istituito nel 2012.

Il Centro Studi nasce dalla collaborazione tra tre attori: l'Università L. Bocconi di Milano, ed in particolare il suo Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CeRGAS), l'Università del Piemonte Orientale di Novara nel suo Dipartimento di Scienze del Farmaco, e l'Associazione italiana per lo sviluppo delle Biotecnologie (Assobiotec) che ha supportato questa iniziativa con un *grant* triennale di ricerca.

Il Centro Studi nasce dall'esigenza comune di condurre ricerche di stampo sociale in un ambito quale quello delle biotecnologie per la salute umana, siano queste farmaci, test diagnostici (cellulari, molecolari o genetici) o terapie avanzate comprendenti per definizione terapia genica, cellulare e medicina rigenerativa, che promettono di introdurre importanti elementi di innovazione e progresso nella cura dei pazienti e, in parte, nell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari. Queste "tecnologie della vita" però sono ancora poco esplorate nelle loro dinamiche una volta introdotte nei sistemi e nelle organizzazioni sanitarie e i loro impatti sanitari, organizzativi ed economici sono poco conosciuti. Da qui l'esigenza di creare un Centro Studi che possa contribuire a colmare questa lacuna conoscitiva e stimolare su questi temi un dibattito aperto e basato sull'evidenza.

Il Centro Studi cerca di raggiungere questi obiettivi attraverso una duplice tipologia di attività. Da una parte, si propone di redigere e pubblicare ogni anno un Rapporto di Ricerca come il presente, che permetta di tracciare le principali dinamiche relative alle biotecnologie sanitarie. Quest'anno il rapporto si focalizza sui farmaci biotecnologici e sulle politiche di governo di queste tecnologie messe in atto nel contesto del nostro Paese con una particolare enfasi su quelle di livello regionale. Nel presente rapporto, dopo un quadro generale sul tema dell'accesso dei farmaci biotecnologici, sono state analizzate le politiche nazionali e, nello specifico, le politiche regionali di governo del rimborso dei farmaci biotecnologici, quelle che agiscono direttamente sulle dinamiche di mercato relative a questi farmaci (con particolare riferimento alle azioni sui biosimilari) ed, infine, quelle che invece hanno per oggetto il monitoraggio e governo delle dinamiche prescrittive.

Nella ricerca e nell'elaborazione dei dati alla base di questo report sono stati riscontrati alcuni elementi di criticità la cui discussione può rappresentare la base per futuri sviluppi di indagine. Un primo ambito di riflessione concerne le lacune informative rilevate su diverse tematiche oggetto della ricerca. Innanzitutto, la scelta stessa di focalizzare il primo rapporto annuale sul farmaco, a scapito di altre biotecnologie come test diagnostici e predittivi o terapie avanzate, è influenzata dalla assenza di dati strutturati su tali mercati. E' ambizione del Centro Studi estendere in futuro il più possibile questo tipo di analisi ad altre biotecnologie sanitarie. Inoltre, l'analisi della spesa, espressa in prezzi massimi di cessione, non consente di quantificare la scontistica in sede di acquisto a livello locale. Il dato riportato non coincide quindi con la spesa effettivamente sostenuta dal SSN per farmaci biotecnologici. Anche altre fonti consultate al fine di ovviare tale gap informativo, quali ad esempio l'Osservatorio sull'impiego dei medicinali, non riportano questo tipo di dato nello specifico, ma valorizzano i consumi ai prezzi effettivi di cessione. I dati disponibili sono poi a livello aggregato nazionale. Questo impedisce un'analisi specifica a livello regionale, della spesa e dei volumi, ed una valutazione di impatto delle politiche regionali su accesso e diffusione dei farmaci biotecnologici.

Un secondo ambito di criticità riguarda la difficoltà di acquisire informazioni specifiche su alcuni aspetti indagati. Ad esempio, il reperimento delle informazioni relative ai registri, in particolare quelli di patologia, si è rivelato difficoltoso. Le fonti secondarie forniscono informazioni in genere poco dettagliate circa i contenuti dei registri, il loro funzionamento e soprattutto gli utilizzi dei dati raccolti. Il contatto diretto con i responsabili non è stato sempre possibile, anche a causa del fatto che diversi registri sono stati avviati ma successivamente sospesi. Un altro esempio è rappresentato dai prontuari terapeutici regionali, talvolta non aggiornati o i cui aggiornamenti sono difficilmente reperibili, rendendo più complesso il confronto delle condizioni di accesso attuali a determinati farmaci e, qualora i dati su volumi e spesa a livello regionale fossero disponibili, un'analisi di impatto dei prontuari su accesso e diffusione dei farmaci.

In fine una terza riflessione riguarda la difficoltà di fotografare un sistema in continua e rapida evoluzione. Sono infatti numerosi i trend di cambiamento che si sono delineati nei mesi di stesura del report, richiedendo un aggiornamento continuo. Per quanto riguarda i prontuari regionali, ad esempio, la Regione Veneto, il cui *template* è usato come riferimento da molte aziende per le domande di accesso dei farmaci in prontoario, ha abolito il PTOR con il DGR 952 del 06/2013.

La seconda tipologia di attività del Centro Studi riguarda lo svolgimento di Progetti di Ricerca pluriennali su temi legati alle biotecnologie e i loro impatti sui sistemi ed organizzazioni sanitarie. Questo tipo di attività mira a conoscere in modo più approfondito alcuni dei fenomeni associati alle biotecnologie sanitarie, ipotizzarne delle spiegazioni, e a raccogliere dati mediante le metodologie tipiche della ricerca sociale, così da rendere tali dati più leggibili a ricercatori, imprese ed operatori dei sistemi sanitari a vari livelli.

Visti il mandato del Centro Studi e la natura della sua attività, appare a nostro avviso evidente che un centro come questo debba coinvolgere fin dall'inizio nella sua *governance* soggetti sia del mondo pubblico che privato, che abbiano esperienza diretta di questo tipo di innovazione, ne abbiano visto le dinamiche, gli impatti e talvolta le problematiche. Come tale, il Centro Studi si è dotato di un Comitato Scientifico di rilievo che ha il compito di guidare i ricercatori nell'identificazione di temi di ricerca rilevanti, di contribuire alla creazione di protocolli di ricerca metodologicamente rigorosi, di commentare i risultati dei progetti e dei rapporti di ricerca e di supportarne l'interpretazione e disseminazione.

Per il primo anno di lavoro il Comitato Scientifico è stato formato da:

- Prof. Pier Luigi Canonico e Prof. Armando Genazzani, per Università del Piemonte Orientale
- Prof. Giovanni Fattore e Prof. Gianmario Verona per Università Bocconi
- Dott.ssa Barbara De Cristofano (Biogen Idec), Dott. Francesco Di Marco (Amgen), Dott. Alessandro Nosedà (Sigma Tau), Dott. Maurizio Guidi/Dott. Riccardo Palmisano per Comitato di Presidenza Assobiotec e Dott.ssa Francesca Patarnello (GSK) project leader per Assobiotec
- Dott. Giovanni Apolone, Direttore Scientifico IRCCS di Reggio Emilia
- Dott. Stefano Vella, Direttore Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità

Sono stati invitati a partecipare anche il Dott. Filippo De Braud, Direttore del Dipartimento e della Divisione di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano ed il dott. Carlo Buttini, IMS Health.

Si ringrazia IMS Health per avere fornito i dati necessari all'analisi del trend nazionale di consumo e spesa per farmaci biotecnologici negli ultimi quattro anni (2009-2012).

Nella speranza che questo primo Rapporto sia di utilità e motivo di riflessione e, nello spirito di dialogo e dibattito di questa iniziativa, ringraziamo in anticipo coloro che vorranno scriverci per commentare, completare (e criticare) quanto contenuto in questi capitoli.

Nella prospettiva, nei prossimi report, di estensione dell'analisi ad altre biotecnologie a tutela della salute, il presente report si è focalizzato sui farmaci biotecnologici.

Nella prima parte vengono illustrati i trend, a volumi e valori, degli acquisti di farmaci biotecnologici. Oltre ad un'analisi generale di tale trend, rispetto al mercato farmaceutico complessivo, lo studio si focalizza sul mercato *off-patent*, sui farmaci caratterizzati da estensione di indicazione nel periodo considerato, sui farmaci per i quali le valutazioni internazionali (e, in particolare, quelle del NICE – National Institute for Health and Care Excellence) e regionali (ai fini dell'inclusione in prontuario) si sono dimostrate più critiche.

La seconda parte è dedicata alle principali politiche del farmaco a livello centrale e regionale, che hanno interessato i farmaci biotecnologici. Con riferimento in particolare alle politiche regionali vengono distinte quelle che hanno agito sulle condizioni di rimborso dei farmaci (prontuari e sistemi di remunerazione dei farmaci utilizzati nell'ambito di prestazioni – di ricovero o ambulatoriali – tariffate), sulle dinamiche di mercato (azioni finalizzate a rendere più concorrenziale il mercato *off-patent*) e sulla domanda e comportamento prescrittivo (Linee-guida e Percorsi Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali) nonché sul monitoraggio dell'utilizzo dei farmaci e della patologie target (Registri farmaco e patologia).

3. Referenti del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech per le due Università

Responsabili

Amelia Compagni, Cergas, Università Commerciale Luigi Bocconi

Claudio Jommi, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale

Ricercatori

Simona Poletti, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale

Silvia Sommariva, Cergas, Università Commerciale Luigi Bocconi

Parte I. L'accesso ai farmaci biotecnologici nel Servizio Sanitario Nazionale

This section illustrates biotechnological drugs volumes and expenditure in the Italian health care system in the last four years.

Biotech drugs expenditure has reached in 2012 3.5 billion Euros and it accounts for 12.5% of total drugs spending and 34.5% of expenditure for drugs used in hospital setting. The CAGR (compound annual growth rate) of biotechnological drugs expenditure in 2009-2012 has been higher than total drugs expenditure, where the retail market has been particularly affected by the generication of many molecules. However the growth rate of biotech drugs spending is very similar to the general trend of hospital drugs spending, despite it is often assumed that the biotech market is one of the major driver of drugs expenditure growth.

Most of biotech drugs are procured by hospitals and either used in hospital settings (40% of total biotech drugs market) or distributed by hospitals or community pharmacies on behalf of health care organisations (51.4% of total biotech drugs market).

Biosimilars may play an important role in improving allocative efficiency and providing for funds for new, costly and innovative drugs. Biosimilars, particularly filgrastim and epoetin α , have noticeably increased their market share (compared to their originators) from 0.7% and 0.5% in 2009 to 26.2% and 60.2% in 2012 respectively. This huge increase is possibly motivated by a number of regional actions aimed at promoting the prescription of cheaper drugs, including biosimilars. Biosimilars may also promote price-competition, pushing originators lowering their prices. Unfortunately our data do not capture discounts derived from price-competition in hospital tenders. Hence, the impact of biosimilars is in this context underestimated.

We have also investigated whether appraisals by the international HTA authorities (namely the National Institute for Health and Care Excellence in England) have influenced market penetration of the relevant drugs. It seems that this influence exists: drugs not recommended by NICE show on average a lower market growth rate in Italy than those drugs which have been recommended by NICE.

Finally we scrutinized whether approval by regional authorities is an important determinant of market penetration. We found that in the short-run drugs included in more than 65% of regional formularies show a larger growth rate than the others. In the long run this difference is less pronounced: it is likely that, despite the exclusion from a regional

formulary, local therapeutic committees are more willing to accept "under exceptional circumstances" the requests by clinicians to have a drug not included into the formulary

1. Introduzione

Il presente capitolo fornisce un quadro generale della diffusione e utilizzo dei farmaci biotecnologici nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) negli ultimi quattro anni.

Dopo una sintetica presentazione delle fonti informative e delle relative caratteristiche (par. 2), il paragrafo 3 analizza il trend della spesa farmaceutica nel più ampio contesto della spesa complessiva per farmaci nel nostro sistema sanitario.

Il paragrafo 4 presenta i dati sui consumi e sulla spesa per categorie di farmaci e caratteristiche delle molecole interessate e indicazione terapeutica, utilizzando la classificazione ICD-10 per le patologie di riferimento.

Il paragrafo 5 propone un'analisi per canale di distribuzione dei farmaci, particolarmente rilevante data la presenza di modalità di distribuzione dei farmaci di più recente introduzione, come la distribuzione diretta e distribuzione da parte delle farmacie in nome e per conto delle aziende sanitarie.

L'analisi successiva (paragrafo 6) si focalizza sul trend del mercato per condizioni brevettuali, confrontando spesa e consumi per prodotti biotecnologici biosimilari ed originatori. Lo stesso paragrafo fornisce anche un quadro qualitativo di impatto a livello nazionale delle misure adottate negli ultimi anni dalle regioni e finalizzate ad aumentare la sensibilità degli operatori all'uso dei biosimilari e, più in generale, alla creazione di un contesto maggiormente competitivo sul mercato dei farmaci biotecnologici *off-patent* (cfr. capitolo II.3). Tale valutazione di impatto è parziale per due ordini di motivi: (i) non si dispone di dati regionali e non può essere quindi valutato l'impatto differenziale delle politiche regionali, che hanno rappresentato gli interventi più rilevanti in questo ambito; (ii) la valutazione del mercato viene effettuata a prezzi massimi di cessione e non sono quindi incorporate eventuali scontistiche previste in gara che possono avere assunto valori anche ragguardevoli.

I paragrafi successivi prendono in considerazione alcune variabili potenzialmente impattanti su accesso e diffusione dei farmaci biotecnologici. Il paragrafo 7 indaga gli effetti

dell'estensione di indicazione terapeutica sulla spesa e sul consumo dei farmaci biotecnologici, prendendo ad esempio alcuni farmaci con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) antecedente o risalente al 2009 e almeno una espansione di indicazione terapeutica tra il 2009 e il 2012. Questo tipo di impatto, valutabile in realtà per tutti i tipi di farmaci, è di particolare interesse per quelli biotecnologici data la loro maggiore “versatilità” e capacità di estendere la propria indicazione a sotto-tipi della stessa patologia oppure a patologie diverse ma affini per processi molecolari sottostanti. Nel paragrafo 8 per comprendere se il livello di accesso al SSN dipenda anche da raccomandazioni (positive, parzialmente positive o negative) effettuate in altri Paesi, sono state analizzate le raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) inglese ed il differenziale di accesso in Italia per i farmaci biotecnologici, in relazione alla raccomandazione del NICE. Infine, il paragrafo 9 analizza i trend di consumo e spesa (sempre a livello nazionale) in funzione della numerosità e tempistica con cui i farmaci sono inseriti nei prontuari terapeutici regionali, per valutare se il mancato inserimento di un farmaco in diversi prontuari ha importanti ripercussioni sul relativo consumo.

2. Fonti, dati e metodologia

Le elaborazioni su volumi o consumi e spesa relative ai farmaci biotecnologici attualmente in commercio in Italia e sulla spesa farmaceutica complessiva si sono basate sulla banca dati fornita da IMS Health per gli anni 2009-2012 e riferita a dati campionari espansi a popolazione.

I volumi sono espressi in Unità Minime Frazionabili (UMF). L'UMF è facilmente identificabile per farmaci in forma solida (ad esempio compresse o capsule) o in forme liquide già confezionate in unità elementari (come siringhe pre-riempite). Nel caso invece di forme meno definite, come sciroppi o aerosol, vengono identificati dei criteri specifici per determinare l'UMF.

La spesa è espressa in euro a prezzi di cessione teorici, ovvero ai prezzi negoziati con Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), inclusivi di eventuali sconti pubblicati in Gazzetta Ufficiale (GU). Non sono quindi inclusi (i) gli sconti non pubblicati in Gazzetta Ufficiale, (ii) le diverse forme di *payback* a carico delle imprese e collegate alla presenza di tetti di spesa per prodotto e ad accordi di rimborso condizionato e (iii) gli sconti commerciali in sede di

acquisto a livello locale (regionale, di area vasta e di aziende sanitarie). Il termine "spesa" è quindi utilizzato in modo improprio, in quanto la spesa effettivamente sostenuta dal SSN è quella al netto dei diversi sconti e *payback*: il termine "spesa" verrà quindi utilizzato assumendo implicitamente "spesa al prezzo massimo di cessione" (e non effettivo). Con riferimento, poi, alla spesa per farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico, la stessa è espressa al lordo delle compartecipazioni a carico del paziente e degli sconti a carico della farmacia, in caso di farmaci rimborsati dal SSN. I primi generano un trasferimento dell'onere dal SSN ai pazienti; gli sconti a carico della farmacie producono un trasferimento dell'onere dal SSN alla filiera e, di fatto, un abbattimento della spesa complessivamente sostenuta.

I dati estratti sono riferiti a 98 molecole di natura biotecnologica, elencate in [Allegato 1](#), con le rispettive classificazioni per categoria di prodotto, denominazioni commerciali e (cfr. [Allegato 16](#)) le indicazioni approvate ed il relativo posto in terapia. Oltre alle 98 molecole biotecnologiche, sono state incluse in [Allegato 1](#), 8 molecole di sintesi chimica di interesse per un confronto specifico con i biotecnologici sull'andamento dei volumi e della spesa.

I dati presentano alcune limitazioni. Oltre alla valutazione a prezzi massimi di cessione (cfr. *supra*) i volumi e la spesa si riferiscono al dato aggregato per molecola (con eventuale distinzione tra originatori e biosimilari), senza distinzione tra uso per le eventuali diverse indicazioni (diversa patologia, diverso posto in terapia). Non è possibile, quindi, effettuare un'analisi della spesa e dei volumi per indicazione terapeutica. Inoltre, i dati sono riferiti al livello nazionale; la mancanza di dati di dettaglio regionale rende meno accurata la valutazione qualitativa dell'impatto delle politiche regionali sull'accesso e la diffusione dei farmaci biotecnologici. Può essere solo apprezzato l'effetto aggregato delle politiche regionali, quando queste riguardano un numero consistente di regioni.

L'analisi dei volumi e della spesa viene differenziata per canali di distribuzione di riferimento:

- *inpatient* (farmaci per pazienti assistiti in regime di ricovero ordinario o di *day hospital*),
- *outpatient* (farmaci per pazienti assistiti in regime ambulatoriale), distribuzione per conto (farmaci acquistati dalle aziende sanitarie e distribuiti dalle farmacie aperte al pubblico sulla base di accordi con la distribuzione intermedia e finale), distribuzione diretta (farmaci distribuiti direttamente al paziente dalle aziende sanitarie)

- *retail* (farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico in modalità ordinaria, ovvero diversa dalla distribuzione per conto).¹

I tassi di crescita medi nell'intervallo temporale compreso tra il 2009 ed il 2012 dei volumi e della spesa sono calcolati, utilizzando il tasso annuo di crescita composto (CAGR - *Compound Annual Growth Rate*).

3. La spesa per farmaci biotecnologici nel contesto della spesa farmaceutica in Italia

Nel 2012 la spesa per farmaci biotecnologici è risultata pari a circa 3,5 miliardi di Euro (Tabella 1), corrispondenti al 12,5% della spesa farmaceutica complessiva ed al 15,9% della spesa per farmaci rimborsabili dal SSN². Tale incidenza è costantemente aumentata dal 2009, quando era pari, rispettivamente, al 10,7% ed al 13,7%. Considerando i farmaci biotecnologici acquistati dalle aziende sanitarie (escludendo quindi quelli venduti per tramite delle farmacie aperte al pubblico e che rappresentano solo il 9% della spesa per farmaci biotecnologici), la relativa spesa rappresenta il 34,5% della spesa complessiva per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie.

Tabella 1- Spesa per farmaci biotecnologici e spesa complessiva per farmaci (al netto dei farmaci biotecnologici) nel sistema sanitario italiano (2009-2012, milioni di Euro)

Voci di spesa	2009	2010	2011	2012	CAGR 2009-2012	Var % 2009-2012
Farmaci biotecnologici	2.891	3.077	3.306	3.483	6,4%	20,5%
Totale farmaci	27.070	27.897	28.278	27.955	0,4%	1,2%
- % farmaci biotecnologici	10,7%	11,0%	11,7%	12,5%		
Totale farmaci al netto dei non rimborsabili	21.104	21.951	22.184	21.966	0,5%	1,5%
- % farmaci biotecnologici	13,7%	14,0%	14,9%	15,9%		
Farmaci biotecnologici acquistati da aziende sanitarie	2.497	2.725	2.990	3.168	8,3%	26,9%
Totale farmaci acquistati dalle aziende sanitarie	7.232	7.932	8.507	9.183	8,3%	27,0%
- % farmaci biotecnologici	34,5%	34,4%	35,1%	34,5%		
Farmaci biotecnologici (mercato <i>retail</i>)	395	351	316	315	-7,2%	-20,2%
Totale farmaci retail	19.838	19.964	19.772	18.773	-1,7%	-5,1%
- % farmaci biotecnologici	2,0%	1,8%	1,6%	1,7%		

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health ed elaborazione Osservatorio Farmaci (Cergas Bocconi) su dati IMS Health.³

¹ Tali definizioni vengono riportate in Glossario. La spesa *retail* non include i farmaci SOP (Senza Obbligo di Prescrizione) distribuiti da canali alternativi alle farmacie aperte al pubblico (parafarmacie e *corner* farmaceutici nella GDO - Grande Distribuzione Organizzata).

² Si ricorda che la spesa per farmaci rimborsabili è valutata al lordo non solo degli sconti, ma anche delle compartecipazioni alla spesa e dell'eventuale acquisto su ricetta non rimborsata dal SSN (detto acquisto "privato"): la spesa per farmaci rimborsabili non è quindi sostenuta integralmente dal SSN.

³ Il dato AIFA (Rapporto OsMed) per la spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie pubbliche, che cattura almeno parzialmente la scontistica locale, nel 2012 è pari a 7.892 milioni di euro, l'86% della spesa valorizzata a prezzi massimi di cessione (9.183 milioni di euro).

La spesa per farmaci biotecnologici ha subito nel periodo 2009-2012 un tasso di crescita medio annuo (6,4%) superiore alla spesa farmaceutica complessiva. Se però si guarda alla spesa per farmaci acquistati dalle sole aziende sanitarie, il tasso di crescita della spesa per farmaci biotecnologici (8,3%) è in linea con quello della spesa farmaceutica complessiva.

Si ricorda che la valorizzazione dei consumi è effettuata a prezzi massimi (e non effettivi) di cessione. E' molto probabile che la scontistica media ottenuta sui farmaci derivati da sintesi chimica sia maggiore, trattandosi di farmaci spesso maturi, a brevetto scaduto e soggetti ad una più rilevante applicazione di gare a maggiore tasso di competizione. Questo implicherebbe una maggiore incidenza della spesa per farmaci biotecnologici sulla spesa complessiva, se i prezzi effettivi di cessione fossero considerati, ed un trend di crescita comparativamente minore per i farmaci non biotecnologici, se la dimensione degli sconti ottenuti fosse aumentata di più per i farmaci derivati da sintesi chimica.

Il trend della spesa per canali di distribuzione è molto simile tra farmaci biotecnologici e altri farmaci, con una maggiore crescita delle forme alternative di distribuzione dei farmaci e della dispensazione ambulatoriale. Tale trend è motivato da un aumento sistematico del ricorso a forme alternative di distribuzione dei farmaci rispetto al regime convenzionale e, con riferimento al mercato *retail* complessivo, dalla riduzione dei prezzi generata dalla scadenza di brevetti. Il mercato ospedaliero "puro", ovvero la spesa *inpatient*, ha subito un aumento più modesto, in quanto è vero che gran parte dei nuovi farmaci viene lanciata in ambito ospedaliero, ma la spesa farmaceutica ospedaliera è stata oggetto di interventi rilevanti di contenimento, a partire da tempi di negoziazione dei prezzi e di inserimento nei prontuari regionali dei nuovi farmaci piuttosto lunghi.

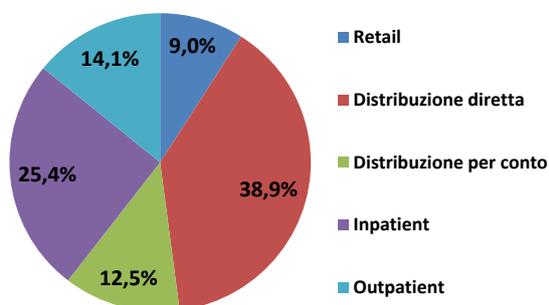
A fronte di un trend simile, la composizione della spesa farmaceutica per modalità distributive dei farmaci è sostanzialmente diversa tra farmaci biotecnologici e spesa complessiva (Tabella 2). Tale differenza è da ricondurre alla circostanza che i farmaci biotecnologici hanno formulazione parenterale (iniettiva, intramuscolo o sottocute) e sono in gran parte indicati per pazienti presi in carico da specialisti e clinici ospedalieri e non da MMG (Medici di Medicina Generale). La loro somministrazione (o distribuzione per la successiva somministrazione a domicilio) avviene quindi in gran parte in *setting* assistenziali specialistici, riconducibili in prevalenza all'ambito ospedaliero. Il canale *retail* rappresenta il principale canale distributivo dei farmaci non biotecnologici (75,4% della spesa complessiva), a fronte di una quota di mercato del 9% per i biotecnologici. Per questi ultimi le forme alternative di distribuzione (distribuzione diretta e per conto) rappresentano il 51,4% della

spesa farmaceutica, mentre per i farmaci derivati da sintesi chimica tale quota scende all'11,3%. Infine la spesa in ambito ospedaliero raggiunge una quota del 39,5% per i farmaci biotecnologici e del 13,3% per gli altri farmaci.

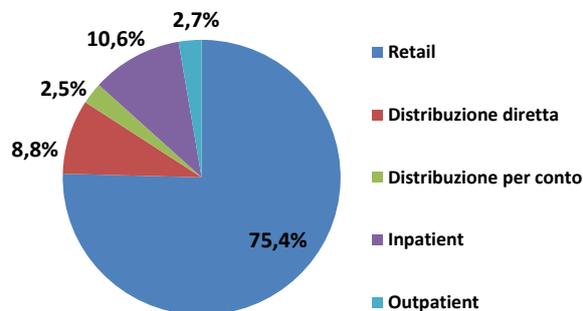
Tabella 2- Spesa per farmaci biotecnologici e spesa complessiva per farmaci (al netto dei farmaci biotecnologici) per canale distributivo (2009-2012, milioni di Euro)

Voci di spesa	2009	2010	2011	2012	CAGR 2009-2012
Farmaci biotecnologici	2.891	3.077	3.306	3.483	6,4%
Retail	395	351	316	315	-7,2%
Distribuzione diretta	1.032	1.160	1.267	1.354	9,5%
Distribuzione per conto	255	313	398	437	19,6%
Inpatient	854	862	893	885	1,2%
Outpatient	355	390	432	492	11,4%
Farmaci non biotecnologici	24.179	24.820	24.972	24.472	0,4%
Retail	19.444	19.613	19.456	18.458	-1,7%
Distribuzione diretta	1.420	1.684	1.853	2.149	14,8%
Distribuzione per conto	375	471	563	620	18,2%
Inpatient	2.475	2.509	2.535	2.593	1,6%
Outpatient	465	543	567	653	11,9%

Farmaci biotecnologici (% 2012)



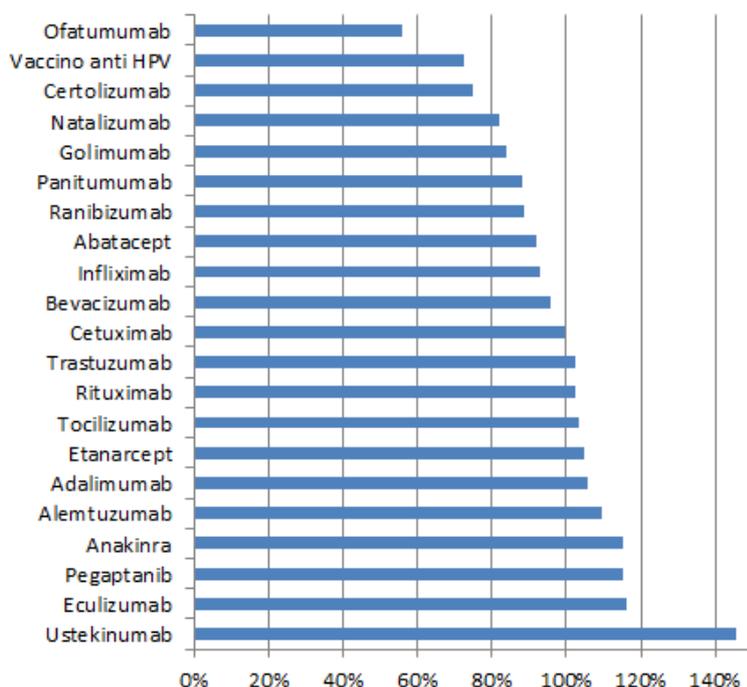
Farmaci non biotecnologici (% 2012)



Fonte: nostra elaborazione ed elaborazione Osservatorio Farmaci (Cergas Bocconi) su dati IMS Health.

Le Figura 1 riporta il confronto tra i dati di spesa AIFA e quelli illustrati nel presente documento, espressi come rapporto percentuale tra i dati OsMed e i dati IMS. Il confronto avviene su singole molecole, in base alla selezione effettuata nel rapporto OsMed, e per il dato complessivo riferito agli acquisti da parte delle aziende sanitarie pubbliche (tutti i canali, ad eccezione del retail).

Figura 1: Rapporto tra dati di spesa OsMed e CeSBio (2012).



I dati complessivi in prezzi massimi di cessione risultano in diversi casi minori di quelli rilevati da OsMed. Ciò può essere dovuto alla natura campionaria dei dati IMS (pur espansi alla popolazione) e ad eventuali criticità nella valorizzazione dei dati di tracciabilità. Peraltro è molto probabile che per diversi di questi farmaci la cessione alle aziende sanitarie avvenga a prezzi prossimi a quelli massimi di cessione (salvo eventuali applicazioni di pay-back successivi). Le differenze per canali distributivi (ospedalieri e DD/DPC) sono più marcate: i dati OsMed sono sistematicamente inferiori / superiori a quelli IMS nel caso, rispettivamente, di farmaci utilizzati in regime di ricovero / ambulatoriale e di DD/DPC, segno che esistono degli scostamenti nei dati attribuiti ai diversi canali distributivi.

Esiste inoltre una differenza nel dato sui consumi: il dato OsMed deriva dal flusso della tracciabilità espansa (OsMed, 2013) che include le sole strutture pubbliche rispetto alle quali viene effettuata la valutazione di eventuale sfondamento dei tetti di spesa. I dati IMS rappresentano una rilevazione campionaria riportata a popolazione ed includono anche alcuni centri privati accreditati (essenzialmente Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico). Le maggiori differenze riguardano le molecole a consumi limitati.

4. Trend nazionali di accesso (consumo e spesa) per categorie di farmaci biotecnologici

I 98 farmaci biotecnologici in commercio in Italia considerati nel presente studio sono stati suddivisi in categorie sulla base di due criteri: la natura/caratteristiche delle molecole biologiche che li vanno a costituire; le indicazioni terapeutiche aggregate sulla base del sistema di classificazione ICD-10 (cfr. [Allegato 1](#))⁴.

Il trend di spesa e volume per natura/caratteristiche dei farmaci

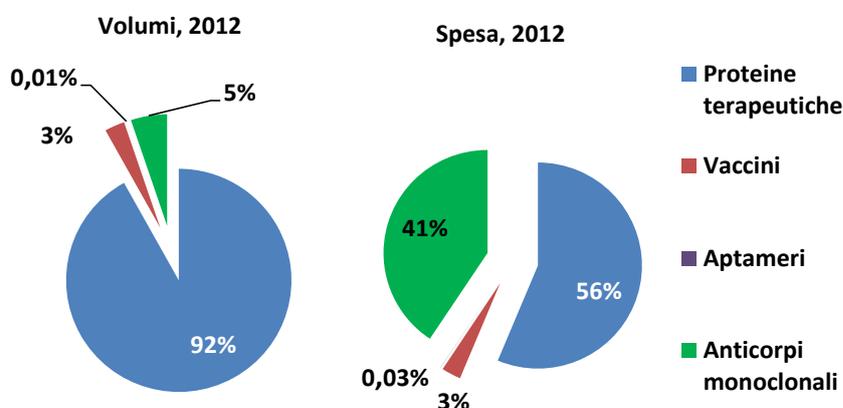
La prima classificazione dei farmaci si basa sulla natura/caratteristiche delle molecole. A questo scopo, i farmaci sono stati distinti in: (1) proteine terapeutiche (inclusi i peptidi) che derivano dalla sintesi mediante tecnica del DNA ricombinante; si tratta di un insieme composto di molecole che include anticoagulanti, enzimi, eritropoietine, fattori della crescita, fattori della coagulazione, ipoglicemizzanti, insuline, interleuchine, interferoni, ormoni della crescita, (2) vaccini biotecnologici, rappresentati da due sole molecole (antigene di superficie del virus dell'epatite B ricombinante e proteina L1 del papillomavirus); (3) anticorpi monoclonali (incluse le proteine di fusione - abatacept ed etanercept, entrambe indicate per artrite reumatoide ed etanercept anche per psoriasi a placche - ed i frammenti anticorpali - rappresentati da ranibizumab, per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare e della diminuzione della vista per effetto di edema maculare), (4) aptameri (molecole di acido nucleico a singolo filamento), rappresentati da una sola molecola (pegaptanib, farmaco indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare). Per un approfondimento sulle caratteristiche di queste classi di molecole si rimanda al Glossario in appendice al rapporto. Per un elenco delle molecole (e dei relativi nomi commerciali) per classi di farmaci, si rimanda all'[Allegato 1](#).

Analizzando la composizione della spesa per classi di farmaci biotecnologici nel 2012 si osserva come proteine terapeutiche ed anticorpi monoclonali rappresentano di fatto la quasi totalità della spesa, mentre a volumi, espressi in UMF, sono le prime, con il 92%, a rappresentare la quota maggiore di mercato. Gli anticorpi monoclonali, pur ammontando al

⁴ L'ICD (International Classification Disease) è uno strumento diagnostico standard utilizzato in epidemiologia, management sanitario e a scopo clinico. Attualmente è in vigore l'ICD-10 (aggiornato al 2010). L'undicesima revisione del sistema di classificazione è già iniziata, e dovrebbe concludersi nel 2015.

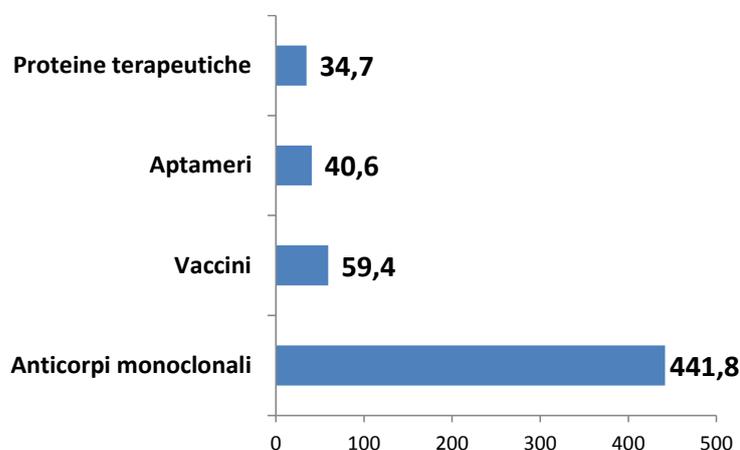
5% dei volumi, espressi sempre in UMF, rappresentano il 41% della spesa totale. Di fatto, il loro costo medio per UMF è mediamente di dieci volte superiore a quello degli altri farmaci.

Figura 2a– Composizione della spesa e dei volumi (UMF) per farmaci biotecnologici per classi di molecole (2012)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

Figura 2b– Costo medio per UMF dei farmaci biotecnologici per classi di molecole (2012, Euro)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

La crescita di spesa e consumi per farmaci biotecnologici è stata fortemente trainata dagli anticorpi monoclonali, aumentati in media nel periodo preso in considerazione dell'11% in termini di spesa e del 7,4% in termini di volumi, mentre la crescita media della spesa e dei consumi per le proteine terapeutiche è stata, rispettivamente, del 4% e del 2,9% (Tabella 3).

Tabella 3 - Spesa (m.ia di Euro) e volumi (m.ia di UMF) per farmaci biotecnologici per classi di prodotti (2009-2012)

Classi di farmaci	Volumi (m.ia UMF)					Spesa (m.ia EUR)				
	2009	2010	2011	2012	CAGR 2009-2012	2009	2010	2011	2012	CAGR 2009-2012
Proteine terapeutiche	51.890,6	53.518,2	54.684,4	56.536,2	2,9%	1.743.244,3	1.782.510,6	1.888.613,9	1.961.161,4	4,0%
Anticoagulanti	11,3	9,2	7,7	1,2	-52,3%	2.591,8	2.187,4	2.038,2	140,7	-62,1%
Enzimi	322,5	323,4	406,3	444,1	11,3%	88.129,8	85.503,6	118.380,2	148.889,4	19,1%
Eritropoietine	6.073,7	5.988,5	5.912,8	6.248,5	0,9%	469.464,4	467.264,1	471.540,5	482.392,9	0,9%
Fattori della coagulazione	285,3	276,9	288,3	284,5	-0,1%	232.381,0	244.942,6	281.132,6	295.817,5	8,4%
Fattori della crescita	1.097,8	1.085,6	1.116,1	1.157,4	1,8%	134.422,6	142.093,9	149.718,8	149.929,7	3,7%
Insuline	38.392,9	40.312,1	41.273,0	42.601,5	3,5%	281.968,4	301.767,6	312.507,8	325.154,0	4,9%
Interferoni	3.262,5	3.061,0	2.901,9	2.715,1	-5,9%	307.301,5	302.997,9	301.998,7	293.538,7	-1,5%
Interleuchine	73,3	69,5	81,0	93,2	8,3%	2.778,3	2.442,5	2.554,1	2.788,8	0,1%
Ippoglicemizzanti	62,0	119,5	499,4	842,9	138,6%	842,0	3.275,6	18.293,2	32.599,4	238,3%
Ormoni	2.309,2	2.272,5	2.198,0	2.147,9	-2,4%	223.364,4	230.035,4	230.449,8	229.910,3	1,0%
Vaccini	1.887,1	1.813,4	1.837,1	1.767,5	-2,2%	109.182,5	100.683,5	106.747,9	104.938,1	-1,3%
Anticorpi monoclonali ed altri farmaci con meccanismi di azione simili	2.589,1	2.892,9	3.067,1	3.204,5	7,4%	1.035.860,7	1.191.229,1	1.307.666,7	1.415.877,6	11,0%
Anticorpi monoclonali	1.596,3	1.844,2	1.975,1	2.086,2	9,3%	830.362,9	954.451,5	1.043.629,5	1.127.495,3	10,7%
Frammenti anticorpali	16,9	28,6	42,2	56,4	49,4%	16.519,2	28.912,9	43.169,3	57.648,0	51,7%
Proteine di fusione	975,9	1.020,1	1.049,8	1.061,9	2,9%	188.978,6	207.864,8	220.868,0	230.734,3	6,9%
Aptameri	4,2	3,4	4,0	1,4	-30,6%	2.930,5	2.332,5	2.694,9	956,1	-31,2%
Totale	56.370,9	58.227,8	59.592,7	61.509,6	3,0%	2.891.217,9	3.076.755,7	3.305.723,4	3.482.933,2	6,4%

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

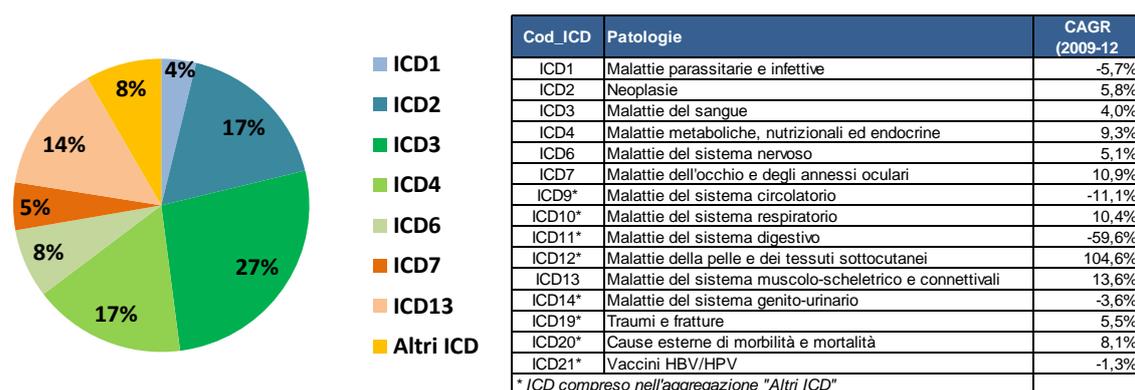
La crescita della spesa per le proteine terapeutiche è particolarmente influenzata dal tasso di crescita degli enzimi, pari al 19,1% tra il 2009 e il 2012. Il tasso di crescita è in questo caso trainato dal forte aumento della spesa media per UMF dell'imiglucerasi (Cerezyme[®], +18%), enzima impiegato nella cura di una sindrome congenita metabolica rara, il morbo di Gaucher, per il quale tale farmaco rappresenta in pratica l'unica possibilità di cura (un altro farmaco, il miglustat - Zavesca[®], in commercio dal 2004, è indicato solamente per i soggetti per i quali la terapia enzimatica sostitutiva non è appropriata a causa di allergie o ipersensibilità). In forte aumento è anche la spesa per il principio attivo liraglutide, ipoglicemizzante orale introdotto in commercio nel 2009: di fatto, la relativa spesa è triplicata negli ultimi quattro anni.

Il tasso di crescita della spesa per anticorpi monoclonali è influenzato in primo luogo dall'aumento della spesa per adalimumab (Humira[®], indicato in seconda linea per l'artrite reumatoide - in prima linea se la patologia è grave, attiva e progressiva - e per psoriasi cronica a placche), farmaco che rappresenta il primo esempio di anticorpo monoclonale interamente umano. Adalimumab, che raggiunge una quota del 17% della spesa per anticorpi monoclonali nel 2012 (il secondo anticorpo più importante dopo trastuzumab), ha subito un aumento del 18% tra il 2009 e il 2012. Trastuzumab (Herceptin[®]), farmaco target indicato per il carcinoma alla mammella metastatico HER2 positivo, ha avuto un tasso di crescita pari al 7% e rappresenta il 21% della spesa nel 2012. Una crescita più contenuta è invece mostrata da rituximab-Mabthera[®] (il terzo farmaco della categoria con il 15% della spesa totale) e da bevacizumab-Avastin[®] (che rappresenta l'11% della spesa). Il primo ha avuto una crescita del 5%, mentre il secondo del 2%.

Il trend di spesa e volume per area terapeutica

Le aree terapeutiche – classificate con il sistema internazionale ICD - maggiormente interessate, in termini di spesa associata, dai farmaci biotecnologici sono le neoplasie (ICD2), le malattie del sangue (ICD3), le malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine (ICD4) e le malattie del sistema muscolo-scheletrico (ICD13) – comprendenti le patologie auto-immuni come l’artrite reumatoide (Figura 3). L’incremento più consistente nei quattro anni considerati (CAGR +105%) si registra per i farmaci dermatologici (ICD12), fra i quali si annoverano alcuni anticorpi monoclonali di ultima generazione (ustekinumab, canakinumab) indicati per psoriasi e artrite psoriasica.

Figura 3 - Composizione della spesa (milioni di Euro) per indicazione terapeutica (codice ICD) (2012) e CAGR 2009-2012.



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health. Non essendovi un dato di spesa per indicazione terapeutica, qualora le indicazioni appartengano a ICD diverse, la relativa spesa è stata attribuita ad entrambe le ICD.

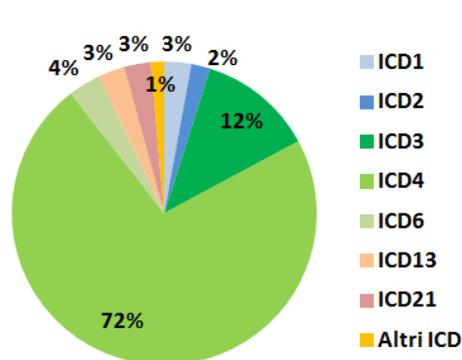
Con riferimento ai volumi, l’area terapeutica con il trend di crescita maggiore è quello delle malattie respiratorie (ICD10, +17%) (

Figura 4).

Molte altre aree invece evidenziano un trend negativo: le malattie del sistema digestivo (ICD11) registrano un trend in diminuzione del 59%, seguite da quelle delle malattie della pelle (-12%) e da quelle del sistema genito-urinario (-10%) e circolatorio (-9%). Si rilevano trend in aumento per le malattie del sistema muscolo-scheletrico (+7%), neoplasie (+5%) e farmaci per traumi e fratture (+5). Il trend negativo dei consumi (di segno opposto a quello della spesa) per farmaci per malattie della pelle, si spiega con il fatto che, tra i tre farmaci inclusi efalizumab non viene più impiegato a partire dal gennaio 2011; i volumi di

canakinumab, acquistato a partire dall'aprile 2011, crescono in maniera contenuta, mentre è molto più alto il dato a volumi di ustekinumab, impiegato a partire dal febbraio 2010. L'ICD11 è rappresentato da un solo farmaco – il principio attivo palifermina – il cui utilizzo è estremamente contenuto e cala costantemente nell'arco del quadriennio. I due farmaci della categoria ICD10 (malattie respiratorie), ovvero omalizumab (utilizzato per l'asma) e palivizumab (utilizzato per il virus sinciziale respiratorio) vedono invece un costante incremento dei volumi.

Figura 4 - Composizione dei volumi (milioni di UMF) per indicazione terapeutica (codice ICD) (2012) e CAGR 2009-2012.



Cod. ICD	Patologie	CAGR (2009-2012)
ICD1	Malattie parassitarie e infettive	-4,1%
ICD2	Neoplasie	4,7%
ICD3	Malattie del sangue	1,0%
ICD4	Malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine	4,1%
ICD6	Malattie del sistema nervoso	-4,8%
ICD7	Malattie dell'occhio e degli annessi oculari	4,0%
ICD9*	Malattie del sistema circolatorio	-9,3%
ICD10*	Malattie del sistema respiratorio	17,3%
ICD11*	Malattie del sistema digestivo	-58,9%
ICD12*	Malattie della pelle e dei tessuti sottocutanei	-12,1%
ICD13	Malattie del sistema muscolo-scheletrico e connettivi	7,4%
ICD14*	Malattie del sistema genito-urinario	-10,0%
ICD19*	Traumi e fratture	5,1%
ICD20*	Cause esterne di morbilità e mortalità	-2,1%
ICD21*	Vaccini HBV/HPV	-2,2%

* ICD compreso nell'aggregazione "Altri ICD"

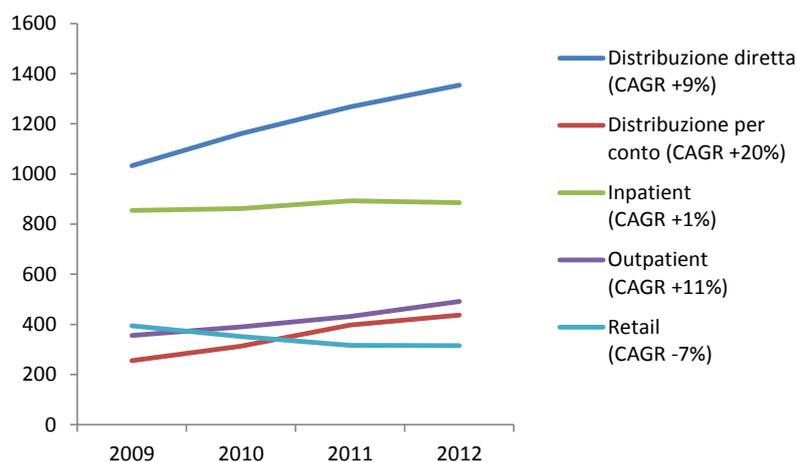
Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

5. Trend nazionali di accesso (consumi e spesa) per canali di distribuzione

Come già osservato, anche per i farmaci biotecnologici, così come per il mercato farmaceutico nel suo complesso, si assiste ad una crescita delle forme alternative di distribuzione (soprattutto per conto e diretta), un andamento piuttosto dinamico della spesa per farmaci utilizzati in ambito ospedaliero ed una sensibile riduzione della spesa per farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico, che peraltro rappresenta una quota assai modesta della spesa complessiva di farmaci biotecnologici (Figura 5). Tra i principi attivi distribuiti con questa modalità si annoverano la somatropina (ormone della crescita), le insuline, i vaccini e (in minima parte) le epoetine. Si tratta di un dato interessante: la riallocazione della spesa dei farmaci distribuiti dalle farmacie aperte al pubblico agli acquisti di farmaci da parte delle aziende sanitarie aumenta potenzialmente l'ambito di applicazione di meccanismi

concorrenziali sui prezzi di acquisto, aspetto che però non viene catturato nella nostra analisi essendo la valorizzazione effettuata a prezzi massimi di cessione.

Figura 5 - Andamento della spesa per farmaci biotecnologici per canale distributivo (2009-2012, milioni di Euro e CAGR)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

La Tabella 4 riporta, per ogni categoria di farmaco, la composizione per canale di distribuzione di volumi e spesa. Si osserva come, con la sola eccezione delle insuline, gran parte dei farmaci biotecnologici sia acquistata dalle aziende sanitarie.

Tabella 4 - Volumi e spesa per farmaci biotecnologici per canali distributivi e tipologia di prodotti (2012)

A. % categorie per canale

Categorie di farmaci	Volumi 2012					Spesa 2012				
	DD	DPC	Inpatient	Outpatient	Retail	DD	DPC	Inpatient	Outpatient	Retail
Anticoagulanti	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Anticorpi monoclonali	5,4%	0,0%	20,3%	24,0%	0,0%	21,8%	0,1%	60,8%	59,4%	0,4%
Aptameri	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%
Enzimi	2,4%	0,0%	2,5%	3,0%	0,0%	3,4%	0,0%	7,1%	8,2%	0,0%
Eritropoietine	19,7%	11,1%	45,5%	19,4%	0,5%	14,7%	29,5%	13,1%	4,9%	4,3%
Fattori della coagulazione	1,8%	0,4%	0,5%	0,7%	0,0%	14,5%	11,5%	2,8%	4,0%	1,4%
Fattori della crescita	4,0%	2,8%	6,3%	1,2%	0,2%	4,0%	11,4%	3,6%	1,0%	2,7%
Frammenti anticorpali	0,0%	0,0%	0,7%	1,1%	0,0%	0,0%	0,0%	3,9%	4,8%	0,0%
Insuline	17,2%	74,3%	12,2%	19,2%	96,8%	1,2%	19,9%	0,8%	0,6%	67,4%
Interferoni	16,2%	1,8%	8,3%	14,9%	0,2%	13,5%	7,4%	4,5%	6,5%	1,9%
Interleuchine	0,7%	0,0%	0,2%	0,4%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Ipglicemizzanti	1,2%	3,4%	0,3%	0,6%	0,9%	0,4%	3,8%	0,0%	0,1%	3,2%
Ormoni	8,8%	6,1%	0,7%	2,5%	1,2%	6,5%	16,6%	0,6%	1,4%	18,1%
Proteine di fusione	7,6%	0,0%	1,7%	8,2%	0,0%	12,7%	0,0%	2,3%	7,8%	0,0%
Vaccini	15,1%	0,0%	0,8%	4,8%	0,1%	7,1%	0,0%	0,2%	1,2%	0,4%
Totale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

B. % canali per categoria

Categorie di farmaci	Volumi 2012					Spesa 2012				
	DD	DPC	Inpatient	Outpatient	Retail	DD	DPC	Inpatient	Outpatient	Retail
Anticoagulanti	0,0%	0,0%	64,2%	35,8%	0,0%	0,0%	0,0%	60,8%	39,2%	0,0%
Anticorpi monoclonali	10,8%	0,0%	40,9%	48,2%	0,0%	15,3%	0,1%	42,7%	41,7%	0,3%
Aptameri	0,0%	0,0%	30,2%	69,8%	0,0%	0,0%	0,0%	36,0%	64,0%	0,0%
Enzimi	30,7%	0,0%	31,0%	38,3%	0,0%	18,0%	0,0%	38,3%	43,8%	0,0%
Eritropoietine	20,5%	11,6%	47,3%	20,1%	0,6%	22,1%	44,2%	19,7%	7,4%	6,5%
Fattori della coagulazione	51,5%	12,9%	13,5%	21,6%	0,5%	42,4%	33,5%	8,2%	11,7%	4,2%
Fattori della crescita	27,5%	19,3%	43,7%	8,0%	1,4%	17,7%	49,9%	15,9%	4,4%	12,1%
Frammenti anticorpali	0,0%	0,0%	37,7%	62,3%	0,0%	0,0%	0,0%	44,7%	55,3%	0,0%
Insuline	7,8%	33,8%	5,6%	8,7%	44,1%	1,3%	22,1%	0,9%	0,7%	75,0%
Interferoni	39,2%	4,4%	20,0%	36,0%	0,4%	40,0%	21,9%	13,3%	19,1%	5,7%
Interleuchine	56,9%	0,0%	13,4%	29,7%	0,0%	61,5%	0,0%	18,4%	20,1%	0,0%
Ipoglicemizzanti	19,5%	52,9%	4,4%	9,4%	13,9%	5,3%	50,4%	0,4%	1,0%	43,0%
Ormoni	45,4%	31,7%	3,7%	12,8%	6,4%	15,0%	38,4%	1,5%	3,1%	41,9%
Proteine di fusione	43,3%	0,0%	9,8%	46,9%	0,0%	55,7%	0,0%	10,0%	34,2%	0,0%
Vaccini	72,5%	0,0%	4,1%	23,0%	0,4%	79,9%	0,0%	2,6%	13,5%	4,0%

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

6. Impatto dei biosimilari (consumi e spesa) sull'accesso e diffusione di alcuni farmaci biotecnologici

Per quanto siano previste importanti scadenze brevettuali, con riferimento soprattutto agli anticorpi monoclonali, attualmente sono disponibili farmaci biosimilari per le eritropoietine (nello specifico, epoetina α), G-CSF - fattore di crescita stimolante la formazione di colonie granulocitiche macrofagiche (nello specifico filgrastim) e ormone della crescita (somatropina). In Italia sono presenti otto farmaci biosimilari sui tredici approvati da EMA. Nello specifico, sono disponibili un biosimilare per somatropina, tre biosimilari per epoetine (aventi originatore: epoetina alfa) e quattro biosimilari per filgrastim (Tabella 5)

L'analisi dell'accesso e penetrazione dei biosimilari è stata effettuata su due livelli. In primo luogo è stata effettuata una "macro" analisi del trend della spesa e dei volumi, considerando quattro aggregati dei farmaci biotecnologici: totale farmaci biotecnologici, totale farmaci originatori senza biosimilare disponibile sul mercato (che includono sia farmaci coperti da brevetto che molecole *off-patent*), totale farmaci originatori con biosimilare disponibile sul mercato, totale farmaci biosimilari. In secondo luogo è stata indagata la penetrazione dei biosimilari sul mercato di riferimento (epoetine, G-CSF e farmaci per le disfunzioni della crescita). In particolare, si è analizzata la quota di mercato dei biosimilari e l'evoluzione del mix, nell'ambito della categoria terapeutica di riferimento delle molecole con e senza biosimilare. Quest'ultimo aspetto risulta molto rilevante, in quanto l'avvento dei biosimilari e la conseguente riduzione dei costi medi unitari delle molecole interessate potrebbe generare

una variazione del mix prescrittivo a favore (su spinta delle imprese) o sfavore (su spinta del terzo pagatore) delle molecole ancora coperte da brevetto.

Tabella 5 - Farmaci biosimilari e originatori

Nome commerciale	Produttore	Principio attivo	Farmaco originatore	AIC EMA	AIC Italia	Prezzo al pubblico biosimilare (P/UI*, Euro)	Prezzo al pubblico originatore (P/UI*, Euro)	Sconto
Omnitrope	Sandoz GmbH	Somatropina	Genotropin (Pfizer)	12-apr-06	29-Oct-07	24,06	39,44	39,0%
Valtropin	BioPartners GmbH	Somatropina	Humatrope (Eli Lilly)	24-apr-06	-	-	-	
Epoetina α Hexal	Hexal AG	Epoetina α	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	28-ago-07	-	-	-	
Abseamed	Medice Arzneimittel Putter GmbH & Co KG	Epoetina α	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	28-ago-07	03-Nov-08	14,06	16,54	15,0%
Binocrit	Sandoz GmbH	Epoetina α	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	28-ago-07	29-Oct-07	14,06	16,54	15,0%
Silapo	Stada R & D AG	Epoetina z	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	18-dic-07	-	-	-	
Retacrit	Hospira UK Ltd	Epoetina z	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	18-dic-07	06-Nov-08	14,06	16,54	15,0%
Biograstim	CT Arzneimittel GmbH	Filgrastim	Neupogen-Granulokine (Amgen)	15-set-08	-	-	-	
Ratiograstim	Ratiopharm GmbH	Filgrastim	Neupogen-Granulokine (Amgen)	15-set-08	16-Mar-09	95,97	127,95	25,0%
Tevagrastim	Teva Generics GmbH	Filgrastim	Neupogen-Granulokine (Amgen)	15-set-08	1-nov-09	95,97	127,95	25,0%
Filgrastim Ratiopharm*	Ratiopharm GmbH	Filgrastim	Neupogen-Granulokine (Amgen)	15-set-2008				
Filgrastim Hexal	Hexal AG	Filgrastim	Neupogen-Granulokine (Amgen)	6-feb-09	-	-	-	
Zarzio	Sandoz GmbH	Filgrastim	Neupogen-Granulokine (Amgen)	6-feb-09	1-nov-09	99,80	127,95	22,0%
Nivestim	Hospira UK Ltd	Filgrastim	Neupogen-Granulokine (Amgen)	8-giu-10	8-giu-10	95,18	127,95	25,6%

* Farmaco ritirato dal commercio il 20 Aprile 2011.

° UI = Unità Internazionale

Fonte: nostra elaborazione su dati EMA e www.torrinomedica.it (ultimo accesso: 30 giugno 2013)

La **Tabella 6** mostra come, sia con riferimento ai volumi che rispetto alla spesa, si assiste ad una crescita molto consistente dei biosimilari, che aumentano la propria quota di mercato rispetto al totale delle relative molecole dall'1,3% al 21,8% per i volumi e dall'1,3% al 18% per la spesa. Nel complesso, poi, i consumi per molecole con biosimilari disponibili aumentano più del mercato totale: si assiste, in altri termini, a livello aggregato, ad uno *shift* dei consumi su molecole con biosimilari disponibili, e, all'interno di tali molecole, ad un aumento costante nel tempo della quota rappresentata dai biosimilari.

Tabella 6 - Andamento delle spesa (milioni di Euro) e dei consumi (milioni di UMF) per farmaci biotecnologici originatori (con e senza biosimilari disponibili) e biosimilari, 2009-2012

Macro categorie di farmaci	Volumi (m.ni UMF)				CAGR 2009-2012
	2009	2010	2011	2012	
Totale farmaci biotecnologici	56,37	58,23	59,59	61,51	3,0%
Originatori senza biosimilari*	52,05	53,67	54,73	56,20	2,6%
- % su totale	92,3%	92,2%	91,8%	91,4%	
Totale molecole con biosimilari	4,33	4,56	4,86	5,30	7,0%
- % su totale	7,7%	7,8%	8,2%	8,6%	
Originatori con biosimilari**	4,27	4,32	4,22	4,15	-0,9%
- % su totale	7,6%	7,4%	7,1%	6,7%	
Biosimilari	0,06	0,24	0,64	1,15	173,5%
- % su totale	0,1%	0,4%	1,1%	1,9%	
- % su totale molecole con biosimilari	1,3%	5,3%	13,2%	21,8%	
Macro categorie di farmaci	Spesa (m.ni Euro)				
	2009	2010	2011	2012	
Totale farmaci biotecnologici	2.891,22	3.076,76	3.305,72	3.482,93	6,4%
Originatori senza biosimilari*	2.571,02	2.734,97	2.935,37	3.090,90	6,3%
- % su totale	88,9%	88,9%	88,8%	88,7%	
Totale molecole con biosimilari	320,2	341,8	370,4	392,0	7,0%
- % su totale	11,1%	11,1%	11,2%	11,3%	
Originatori con biosimilari**	315,92	326,82	330,75	321,29	0,6%
- % su totale	10,9%	10,6%	10,0%	9,2%	
Biosimilari	4,28	14,96	39,61	70,74	154,8%
- % su totale	0,1%	0,5%	1,2%	2,0%	
- % su totale molecole con biosimilari	1,3%	4,4%	10,7%	18,0%	

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health⁵

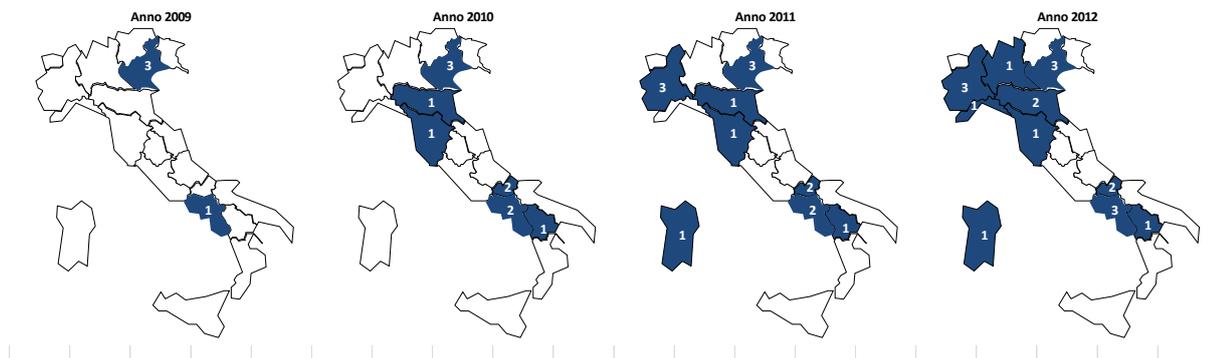
* Farmaci coperti da brevetto e *off-patent* senza biosimilari

** Eritropoietine, filgrastim, somatropina

Entrando nel merito delle singole categorie terapeutiche interessate dalla presenza dei biosimilari, a partire dal 2009 alcune Regioni italiane hanno attivato una serie di politiche finalizzate a favorire l'uso di biosimilari e/o ad aumentare la concorrenza tra prezzi dei biosimilari e degli originatori: un dettaglio di tali politiche è contenuto nel Capitolo II.3; la Figura 6 illustra nel tempo le regioni interessate da provvedimenti sui biosimilari e la relativa numerosità dei provvedimenti. Come sopra specificato, i dati disponibili (valorizzazione a prezzi massimi di cessione) non consentono di analizzare gli effetti della competizione di prezzo, mentre consentono di verificare se vi è stata una crescita della quota dei biosimilari rispetto al mercato di riferimento ed una variazione significativa del mix prescrittivo.

⁵ Il dato AIFA (Rapporto OsMed) per la spesa per molecole con biosimilari acquistati dalle aziende sanitarie e prescrizione territoriale SSN, è pari a 201,9 milioni di euro, circa il 52% della spesa valorizzata a prezzi massimi di cessione. La spesa per biosimilari tracciata da AIFA è pari a 35,6 milioni di euro, pari al 50% della spesa tracciata dai dati IMS (70,7 m), mentre la spesa per originatori che hanno biosimilari (eritropoietine, filgrastim e somatropina) riportata dal rapporto OsMed è 166,3 milioni di euro, pari al 52% del dato IMS. La percentuale dei biosimilari sul totale delle molecole con biosimilari è pari al 17,6% secondo i dati AIFA (18% secondo i dati elaborati in questo rapporto).

Figura 6- Regioni interessate da provvedimenti sui biosimilari e relativa numerosità per regione



Nota: il grafico è costruito in coerenza con quanto illustrato nel capitolo II.3

Il presente paragrafo intende analizzare l'effetto cumulato di tali iniziative a livello nazionale, non disponendo dei dati per valutarne l'impatto differenziale tra regioni. Inoltre la valutazione di impatto riguarderà essenzialmente le politiche che impattano sui volumi e/o il mix a favore di farmaci a prezzo massimo di cessione più basso, non essendo disponibili i dati sui prezzi di cessione effettivi al SSN: le scontistiche ulteriori in gara non vengono quindi incorporate nella valutazione di impatto.

Nelle analisi seguenti vengono sempre messi a confronto valori di consumo e spesa, con riferimento al mercato nel suo complesso, ai farmaci coperti da brevetto, agli originatori di biosimilari ed ai biosimilari, per i seguenti sotto-gruppi di farmaci:

- eritropoietine;
- fattori di crescita per i granulociti G-CSF;
- ormone della crescita.

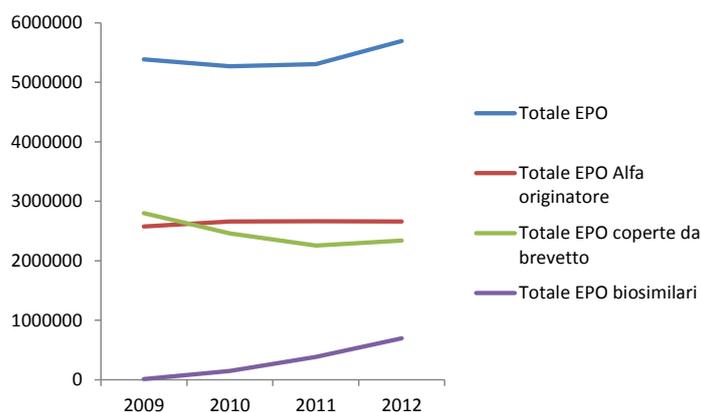
Le eritropoietine

Il consumo complessivo delle eritropoietine nel quadriennio considerato ha subito un aumento medio dell'1,9% (Tabella 7). I farmaci biosimilari, lanciati in gran parte nel 2007, hanno registrato un sensibile aumento della propria quota di mercato, soprattutto nel 2011 e 2012, passando dallo 0,5% nel 2007 al 26,2% al 2012 del mercato di riferimento, e dallo 0,2% al 12,2% se si considerano tutte le eritropoietine. E' interessante osservare come nel 2012, a fronte di un sostanziale aumento della quota di mercato dei biosimilari, si assista ad un'inversione di tendenza nel mix epoetina α / altre eritropoietine coperte da brevetto a favore di queste ultime. L'aumento della pressione

competitiva dei biosimilari sembra quindi produrre nel medio periodo uno *shift* della prescrizione a favore dei farmaci coperti da brevetto.

Tabella 7- Trend dei consumi delle eritropoietine per condizione brevettuale (UMF, m.ia; 2009-2012)

Eritropoietine	2009	2010	2011	2012	CAGR 2009-2012
Totale EPO	5.386.386	5.267.324	5.306.346	5.695.404	1,9%
Totale EPO originatori	5.374.514	5.118.327	4.921.039	4.998.888	-2,4%
% su Totale Epo	99,8%	97,2%	92,7%	87,8%	
-Epoetina Alfa	2.575.699	2.658.587	2.663.878	2.658.606	1,1%
% su Totale Epo	47,8%	50,5%	50,2%	46,7%	
% su Totale Epo originatori	47,9%	51,9%	54,1%	53,2%	
-Totale EPO originatori coperti da brevetto	2.798.815	2.459.740	2.257.161	2.340.282	-5,8%
% su Totale Epo	52,0%	46,7%	42,5%	41,1%	
% su Totale Epo originatori	52,1%	48,1%	45,9%	46,8%	
-Darbepoetina	898.305	946.593	1.054.913	1.116.559	7,5%
-Altre eritropoietine*	1.900.510	1.513.147	1.202.248	1.223.723	-13,6%
Totale EPO biosimilari	11.872	148.997	385.307	696.516	288,6%
% su Totale Epo	0,2%	2,8%	7,3%	12,2%	
% su Epoetina Alfa	0,5%	5,6%	14,5%	26,2%	



Fonte nostra elaborazione sui dati IMS Health.

* Epoetina β , metossipolietilenglicole-epoetina β , epoetina delta, epoetina theta.

La tabella mostra il confronto con i dati OsMed (tratti dalla tabella 7.3.4 del rapporto 2013): la spesa riportata da AIFA per le eritropoietine varia dal 43% all'86% della spesa a prezzi massimi di cessione. La ripartizione percentuale tra originator, altre eritropoietine con brevetto e biosimilari è abbastanza coerente tra le due fonti.

Tabella 8b- Spesa per eritropoietine, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2012)

Eritropoietine	OsMed 2012			CeSBio 2012**		OsMed /CeSBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa 2012*	% sul totale epoietine	Spesa 2012	% sul totale epoietine	
Epoetina alfa (originator)	2.1	124,727,835	36.5%	206,708,204	42.9%	60%
Biosimilari epoetina alfa (epo alfa e zeta)	0.3	17,818,262	5.5%	41,424,172	8.6%	43%
Altre epoetine con brevetto (darboepoetina alfa, epoetina theta, epoetina beta, metossi)	3.4	201,940,304	58.0%	234,260,570	48.6%	86%

* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata riportato a p. 92 del rapporto OsMed 2012 (59.394.207)

**elaborazioni su dati IMS Health

I G-CSF

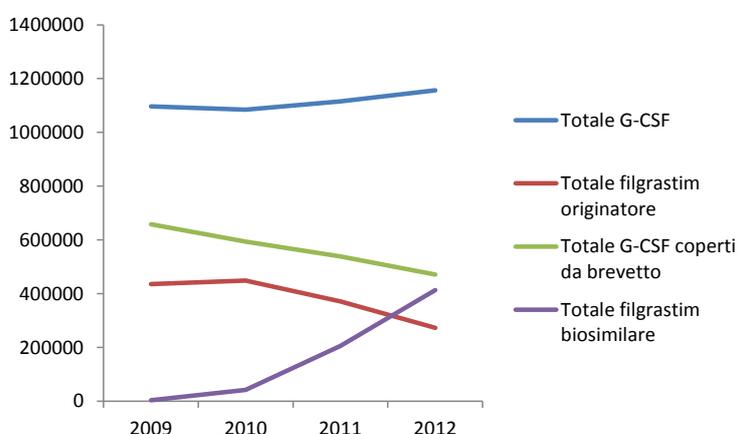
Il mercato dei G-CSF (fattore di crescita stimolante la formazione di colonie granulocitiche macrofagiche) vede un aumento medio pari all'1,8% nel periodo considerato (Tabella 9). Nel corso del quadriennio si afferma il ruolo delle versioni biosimili che, con un aumento del 403%, raggiungono una quota del mercato dei G-CSF pari al 35,7% nel 2012, a svantaggio degli originatori che perdono terreno in termini di volumi (-12,1% tra il 2009 e il 2012).

Tra gli originatori subisce una flessione nei volumi il filgrastim (-14,4%) mentre tra i farmaci coperti da brevetto diminuiscono i consumi di lenograstim (-14,2%), ma aumentano quelli di pegfilgrastim (+6,4%), una versione contenente una molecola di polietilenglicole che ne aumenta sensibilmente l'emivita. In generale, i consumi per i farmaci coperti da brevetto diminuiscono del 10,6%.

In concomitanza con la crescita dei biosimilari, si assiste nel 2011 ad una inversione di tendenza nel mix tra filgrastim e gli altri farmaci coperti da brevetto a favore di questi ultimi. La quota dei farmaci coperti da brevetto sul totale degli originatori infatti cresce tra il 2010-2011 e il 2011-2012, mentre negli stessi anni diminuisce quella di filgrastim.

Tabella 9 - Trend dei consumi dei G-CSF per condizione brevettuale (UMF, m.ia; 2009-2012)

G-CSF	2009	2010	2011	2012	CAGR 2009-2012
Totale G-CSF	1.096.597	1.084.136	1.114.910	1.156.505	1,8%
Totale G-CSF originatori	1.093.368	1.042.032	909.019	743.397	-12,1%
% Totale G-CSF	99,7%	96,1%	81,5%	64,3%	
-Totale filgrastim originatore	435.153	448.359	370.967	272.707	-14,4%
% Totale G-CSF	39,7%	41,4%	33,3%	23,6%	
% Totale G-CSF originatori	39,8%	43,0%	40,8%	36,7%	
-Totale G-CSF coperti da brevetto	658.215	593.673	538.052	470.690	-10,6%
% Totale G-CSF	60,0%	54,8%	48,3%	40,7%	
% Totale G-CSF originatori	60,2%	57,0%	59,2%	63,3%	
Lenograstim	594.065	515.074	445.322	375.205	-14,2%
Pegfilgrastim	64.150	70.624	76.427	77.171	6,4%
Romiplostim	0	7.975	16.303	18.314	-
Totale filgrastim biosimilare	3.229	42.104	205.891	413.108	403,9%
% su Totale G-CSF	0,3%	3,9%	18,5%	35,7%	
% su Totale filgrastim	0,7%	8,6%	35,7%	60,2%	



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

La tabella mostra un confronto con i dati OsMed (tratti dalla tabella 7.3.4 del rapporto 2013): la spesa per G-CSF riportata da AIFA varia dal 49% all'92% della spesa a prezzi massimi di cessione. La ripartizione percentuale tra originator, altri fattori di crescita con brevetto e biosimilari è abbastanza coerente tra le due fonti.

Tabella 8b- Spesa per G-CSF, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2012)

G-CSF	OsMed 2012			CeSBio 2012**		OsMed /CesBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa 2012*	% sul totale G-CSF	Spesa 2012	% sul totale G-CSF	
Filgrastim (originator)	0.3	17,818,262	14.6%	21,125,363	15.6%	84%
Biosimilari del filgrastim	0.2	11,878,841	10.3%	24,391,787	18.0%	49%
Altri fattori della crescita con brevetto (lenograstim e pegfilgrastim)	1.4	83,151,890	75.1%	90,202,283	66.5%	92%

* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata riportato a p. 92 del rapporto OsMed 2012 (59.394.207)

**elaborazioni su dati IMS Health

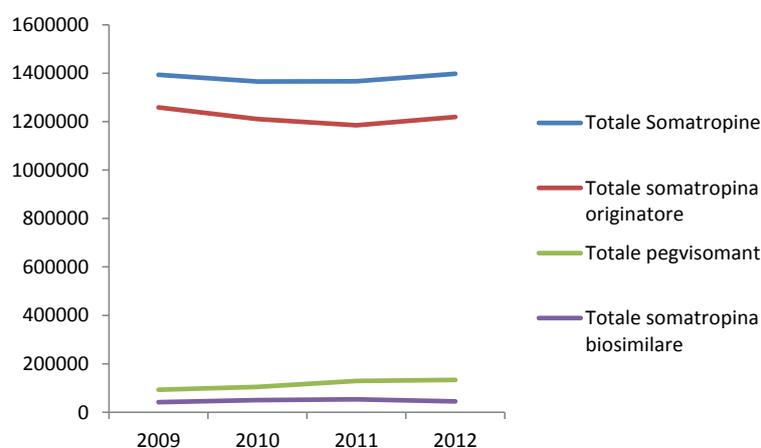
Le somatropine

Il mercato delle molecole per la cura dei disordini della crescita è rappresentato da due molecole: la somatropina (sia originatore che biosimilare) e il pegvisomant. Nel quadriennio considerato il mercato delle somatropine si è mantenuto stabile, con un tasso di crescita intorno allo 0,1% (

Tabella 10). Diminuiscono i consumi per la somatropina (-1,1%), che rappresenta il 90,1% del mercato degli originatori, mentre aumentano quelli di pegvisomant (+12,6%), che corrisponde ad una quota del 9,9%. Nel complesso il mercato degli originatori è stabile nell'arco del quadriennio, mentre aumentano in media i consumi di biosimilari (+2,9%). In particolare il mercato biosimilare cresce nel periodo 2009-2010 e 2010-2011 mentre subisce una contrazione tra il 2011 e il 2012, stabilizzandosi intorno al 3,2% del mercato totale degli ormoni. L'aumento della pressione competitiva nel mercato biosimilare potrebbe dunque aver prodotto effetti positivi sulla crescita di alcuni farmaci originatori coperti da brevetto, nello specifico pegvisomant.

Tabella 10 - Trend dei consumi delle somatropine per condizione brevettuale (UMF, m.ia; 2009-2012)

Smatropine	2009	2010	2011	2012	CAGR 2009-2012
Totale ormoni della crescita	1.392.916	1.365.099	1.366.147	1.397.250	0,1%
Totale ormoni della crescita originatori	1.351.609	1.315.179	1.313.176	1.352.229	0,0%
% Totale ormoni crescita	97,0%	96,3%	96,1%	96,8%	
- Somatropina originatore	1.258.351	1.210.190	1.184.434	1.218.941	-1,1%
% Totale ormoni	90,3%	88,7%	86,7%	87,2%	
% Totale ormoni crescita	93,1%	92,0%	90,2%	90,1%	
- Pegvisomant	93.258	104.989	128.742	133.288	12,6%
% Totale ormoni	6,7%	7,7%	9,4%	9,5%	
% Totale ormoni crescita	6,9%	8,0%	9,8%	9,9%	
Somatropina biosimilare	41.307	49.920	52.971	45.021	2,9%
% Totale ormoni	3,0%	3,7%	3,9%	3,2%	
% Totale somatropina	3,3%	4,1%	4,5%	3,7%	



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

La tabella mostra un confronto con i dati OsMed (tratti dalla tabella 7.3.4 del rapporto 2013). La spesa per somatropina riportata da AIFA risulta maggiore del dato IMS. Una possibile spiegazione riguarda la differenza dei brand inclusi, che potrebbero non essere gli stessi nelle due fonti (si veda nota ***). La ripartizione percentuale tra non biosimilari e biosimilari è coerente tra le due fonti.

Tabella 9b- Spesa per somatropina, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2012)

Somatropina	OsMed 2012			CeSBio 2012**		OsMed /CesBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa 2012*	% sul totale somatropina	Spesa 2012	% sul totale somatropina	
Genotropin®	0.4	23,757,683				
Somatropina con brevetto	1.4	83,151,890				
Totale somatropina non biosimilare***	1.8	106,909,573	94.7%	93,460,800	95.0%	114%
Biosimilari del Genotropin® (Omnitrope®)	0.1	5,939,421	5.3%	4,927,638	5.0%	121%

* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata riportato a p. 92 del rapporto OsMed 2012 (59.394.207)

**elaborazioni su dati IMS Health

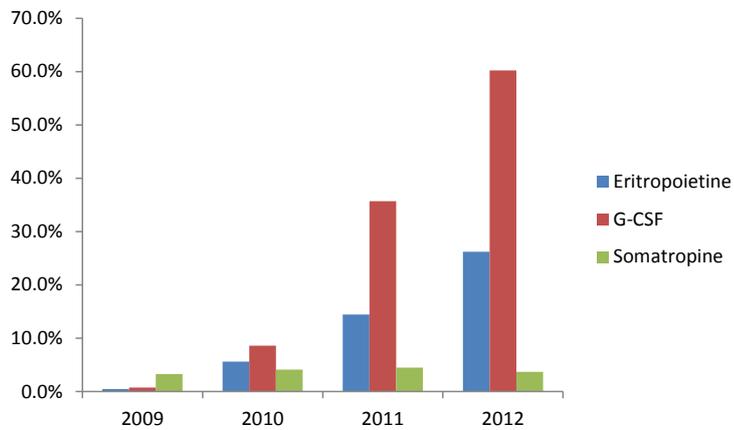
*** I brand inclusi da AIFA sono: Genotropin®, Humantrope®, Norditropin®, Nutropinaq®, Saizen®, Tomacton®. Il dato IMS è aggregato per molecola, di conseguenza i brand inclusi potrebbero non essere gli stessi

Un'analisi comparativa

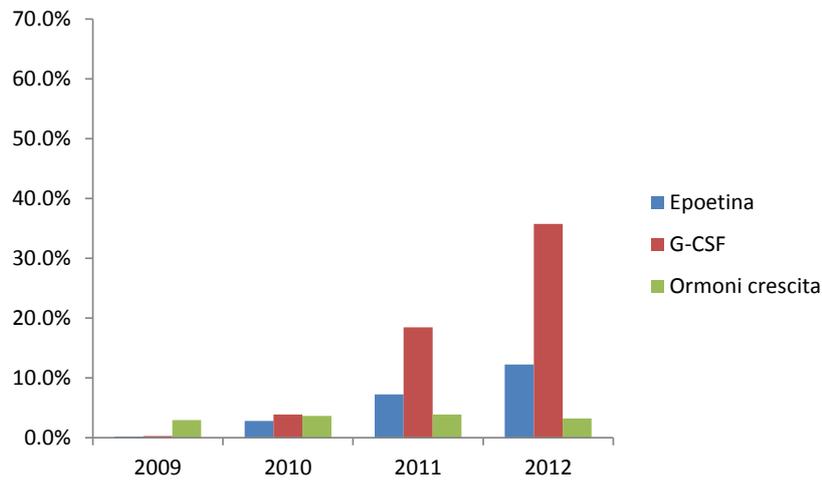
La Figura 7 illustra in termini comparativi le quote di mercato a volumi dei biosimilari rispetto alla molecola di riferimento. I trend di crescita delle tre classi di farmaci per i quali esistono delle versioni biosimilari evidenziano che, all'aumentare dei provvedimenti regionali che ne favoriscono l'introduzione, crescono anche le quote di mercato. In particolar modo si sottolinea l'andamento legato al principio attivo filgrastim per il quale, sia in termini di spesa che di volumi, il 2012 ha visto la versione biosimilare superare quella dell'originatore, diventando quindi la versione del farmaco maggiormente impiegata in ambito ospedaliero. Più contenuta ma comunque molto positiva la crescita delle epoetine biosimilari, mentre la somatropina biosimilare evidenzia una sostanziale stabilità su quote di mercato molto inferiori.

Figura 7 - Trend delle quote di mercato dei biosimilari per le molecole (UMF; 2009-2012),

% su volumi molecole con biosimilare



% su volumi molecole con stessa indicazione



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

7. Influenza dell'espansione di indicazione sull'accesso ad alcuni farmaci biotecnologici

L'andamento dei volumi e della spesa di un farmaco è influenzato da diversi fattori. Tra questi, per un farmaco già in commercio, l'approvazione di una nuova indicazione rappresenta una possibilità di espansione verso un nuovo target di pazienti. L'estensione di indicazione può essere riferita alla stessa patologia (ad esempio passaggio dalla seconda alla prima linea di trattamento oppure da un sottotipo tumorale ad un altro) oppure ad una malattia differente. Questo fenomeno si è verificato più frequentemente per i farmaci biotecnologici (es. anti-TNF α) dato che il target biomolecolare sul quale agiscono, spesso è comune a più patologie.

Di seguito sono riportate alcune considerazioni circa i trend di spesa e volumi per i 25 farmaci biotecnologici (su 98 totali considerati; 26%) che hanno avuto un'estensione di indicazione tra il 2009 e il 2011 a livello europeo (Allegato 2), il cui effetto può quindi essere visibile nel periodo oggetto dell'analisi (2009-2012). Occorre comunque considerare che tra il rilascio dell'autorizzazione europea e la pubblicazione della determina di prezzo e rimborso da parte di AIFA possono intercorrere tra i 9 e gli 11 mesi (Efpia 2010; FAVO 2012).

La Tabella 11 mostra il tasso di crescita di volumi e valori per i farmaci che hanno ricevuto almeno un'estensione di indicazione nel periodo 2009-2011, in confronto con i farmaci per i quali non sono state approvate nuove indicazioni, e con il mercato dei biotecnologici in generale. A fronte di una crescita della spesa totale del 6,4%, notiamo come la spesa per i farmaci biotecnologici con estensione sia cresciuta ad un tasso nettamente superiore (12,4%). Similmente i volumi del mercato biotecnologico sono cresciuti del 3%, mentre i soli farmaci con estensione hanno avuto una crescita superiore all'11%.

Tabella 11 - Tasso di crescita 2009-2012 della spesa e dei volumi per farmaci biotecnologici a seconda della presenza o meno di estensione di indicazione

	Spesa	Volumi
Farmaci biotecnologici	6,4%	3,0%
Farmaci con estensione di indicazione	12,4%	11,6%
Farmaci senza estensione di indicazione	4,1%	2,4%

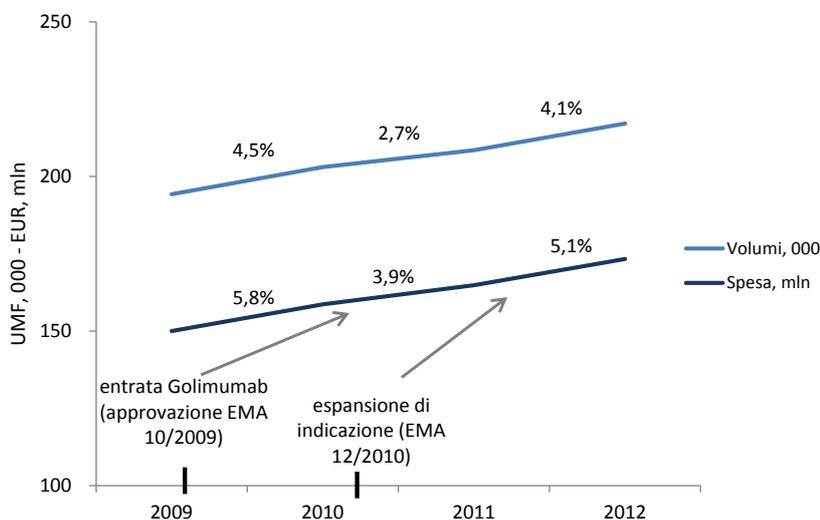
Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Nei paragrafi seguenti vengono descritti alcuni esempi significativi in cui l'estensione di indicazione (spesso combinata con l'entrata sul commercio di uno o più competitor) marca un cambiamento del trend di consumi e spesa per quella molecola.

Caso 1: rituximab

Il rituximab (Mabthera®) è un anticorpo monoclonale utilizzato per la cura dell'artrite, della leucemia linfatica cronica e del linfoma non Hodgkin delle cellule B. Esso mostra complessivamente un trend in crescita sia in termini di volumi che di spesa, con una leggera flessione tra il 2010 e il 2011 (Figura 8). Questa può essere forse dovuta all'approvazione EMA del competitor golimumab (Simponi®) nell'ottobre del 2009. Il Simponi è entrato infatti nel mercato italiano nel 2010 (Determinazione n. 427 del 4 agosto⁶). La ripresa tra il 2011 e il 2012 nel trend relativo a rituximab potrebbe essere dovuta all'approvazione per la molecola di un'espansione di indicazione avvenuta nel dicembre 2010 (terapia di mantenimento indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono alla terapia di induzione).

Figura 8 - Andamento dei volumi e della spesa di rituximab



Fonte: dati IMS Health e EMA

⁶ http://AIFA-dermo.agenziafarmaco.it/determina_simponi.pdf

Caso 2: ranibizumab, bevacizumab e pegaptanib

Il ranibizumab (Lucentis®) è stato approvato nel 2007 per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età. Il bevacizumab (Avastin®) è stato utilizzato in modalità *off-label* per la cura di questa patologia e può quindi essere considerato, almeno parzialmente, un competitor⁷. Avastin® comporta una spesa per UMF di 624 euro contro i 1.022 euro di Lucentis® nel 2012. Per uso intravitreale, inoltre, le fiale di Avastin® disponibili in commercio per gli utilizzi approvati possono essere frazionate in dosi più piccole⁸; di conseguenza, il costo effettivo per unità risulta minore. Avastin ha rappresentato quindi un competitor molto forte nei confronti del ranibizumab.

Nel 2010⁹ e nel 2011¹⁰ il ranibizumab ha avuto due estensioni di indicazione che ne permettono l'uso per la cura di degenerazioni maculari indotte da altre condizioni oltre all'età. Nell'aprile¹¹, ottobre¹² 2011, e poi a settembre 2012¹³ anche il bevacizumab ha avuto delle estensioni di indicazione relative però al suo utilizzo nella cura del tumore della mammella e delle ovaie.

Come evidente dalla [Figura 9](#) i volumi di ranibizumab sono cresciuti visibilmente nel periodo 2009-2012 (+69% tra il 2009-2010, +48% nel 2010-2011 e +34% nel 2011-2012) mentre quelli di bevacizumab hanno subito un calo a partire dal 2010 con un'ulteriore diminuzione del 3% nel corso del 2011. Questo in parte può essere attribuito ad una maggiore penetrazione del mercato da parte di ranibizumab, anche se dinamiche in altre aree terapeutiche in cui bevacizumab ha indicazioni potrebbero essere di pari importanza.

⁷ Attorno all'uso di Avastin per la degenerazione maculare sono nate numerose controversie che coinvolgono le aziende farmaceutiche produttrici di Lucentis e Macugen, l'AIFA e, in parte, la Regione Emilia-Romagna. Non possiamo escludere che i diversi provvedimenti che si sono susseguiti nel tempo non abbiano influenzato le vendite di bevacizumab.

⁸ “Bevacizumab e ranibizumab a confronto nella degenerazione maculare”, Farmacovigilanza <http://www.farmacovigilanza.eu/it/node/976>, data ultimo accesso: maggio 2013.

⁹ “Trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME)”.

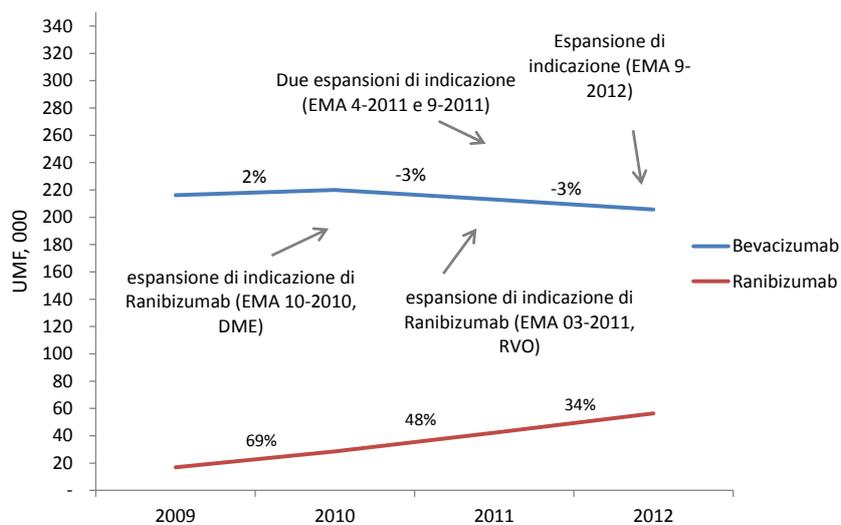
¹⁰ “Trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)”.

¹¹ “Bevacizumab in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata”.

¹² “Bevacizumab, in combinazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO)) in pazienti adulti”.

¹³ “Bevacizumab, in combinazione con carboplatino e gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti adulti con prima recidiva di carcinoma platino-sensibile ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o nel carcinoma peritoneale primario che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF.

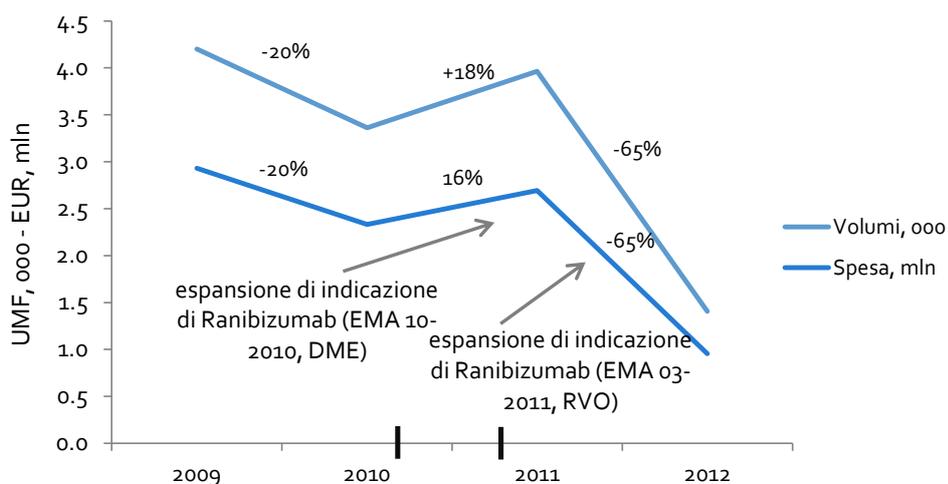
Figura 9- Andamento dei volumi di bevacizumab e ranibizumab



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health e EMA

Infine, è interessante osservare nello stesso periodo l'andamento di un altro farmaco per il trattamento della degenerazione maculare, il pegaptanib (Macugen®; Figura 10). Nel 2010 sia i volumi che la spesa calano di un quinto rispetto al 2009, forse per effetto dell'estensione di indicazione di Lucentis®. Certamente il trend per pegaptanib era già in calo tra il 2009 e il 2010, ma una diminuzione consistente (65%) avviene tra il 2011 e il 2012, successiva alle due espansioni di indicazione di Lucentis®.

Figura 10- Andamento dei volumi e della spesa di Pegaptanib



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health e EMA

Caso 3: trastuzumab, lapatinib e bevacizumab

Trastuzumab, lapatinib e bevacizumab annoverano tra le loro indicazioni il trattamento del carcinoma mammario. I primi due farmaci sono indicati per la cura del carcinoma HER2 positivo e agiscono con meccanismi inibitori simili che hanno come target proprio il recettore HER2, responsabile della crescita cellulare. Bevacizumab, anch'esso utilizzato per diversi tipi di tumore tra cui quello al seno, contrasta invece il fattore vascolare di crescita endoteliale (VEGF), bloccando il processo di angiogenesi, ovvero la crescita di nuovi vasi sanguigni nella zona tumorale.

I consumi di trastuzumab-Herceptin® mostrano un trend in crescita tra il 2009 e il 2011 (+9% e +12%), seguito da un periodo di stallo nell'ultimo anno.

Nello stesso periodo lapatinib-Tyverb® ha incrementato i propri volumi, con un aumento del 161% tra il 2009 e il 2010, stabilizzandosi intorno al 5-6% negli anni successivi. Sono in calo dal 2010 invece i consumi di bevacizumab-Avastin®.

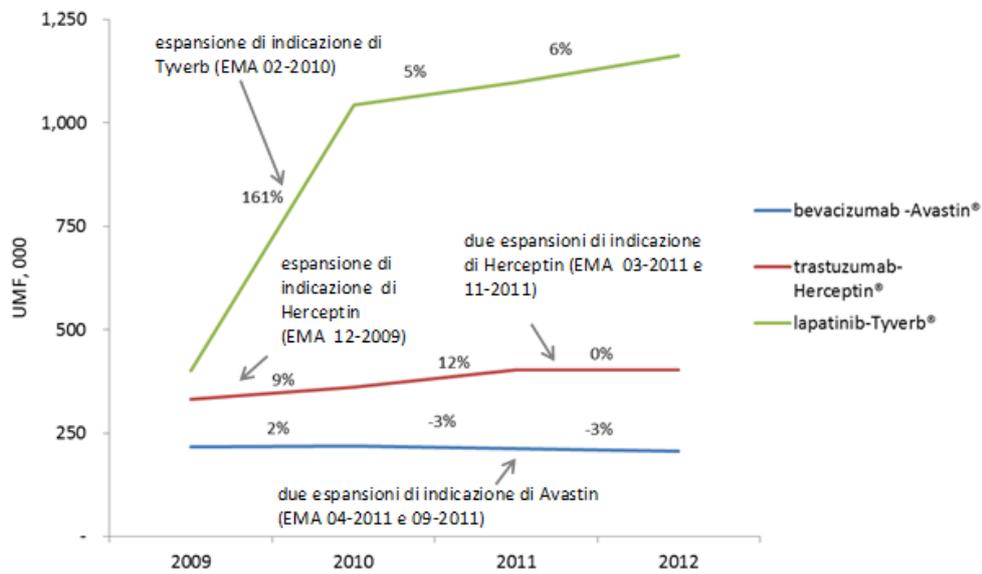
Le ulteriori espansioni di indicazione di bevacizumab-Avastin® (in particolare quella dell'aprile 2011 riferita al cancro al seno¹⁴) non sembrano avere un impatto forte sulle vendite di trastuzumab-Herceptin® (sostanzialmente ferme nonostante le espansioni di indicazione). Quest'ultimo è forse più in diretta competizione con lapatinib-Tyverb® per via della somiglianza dei meccanismi di azione. E' interessante notare come questi farmaci non si escludano mutuamente e quindi non siano considerabili dei veri e propri *competitor*; esistono infatti trial clinici che stanno sperimentando ad esempio l'utilizzo di lapatinib in combinazione con bevacizumab¹⁵ o bevacizumab con trastuzumab¹⁶

¹⁴ “Bevacizumab in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata”.

¹⁵ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00444535>

¹⁶ <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142778>

Figura 11 - Andamento dei volumi per bevacizumab, trastuzumab e lapatinib (UMF,000)



Fonte: dati IMS Health e EMA

8. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia a raffronto con le raccomandazioni di rimborso / valutazioni di beneficio incrementale in altri Paesi (NICE)

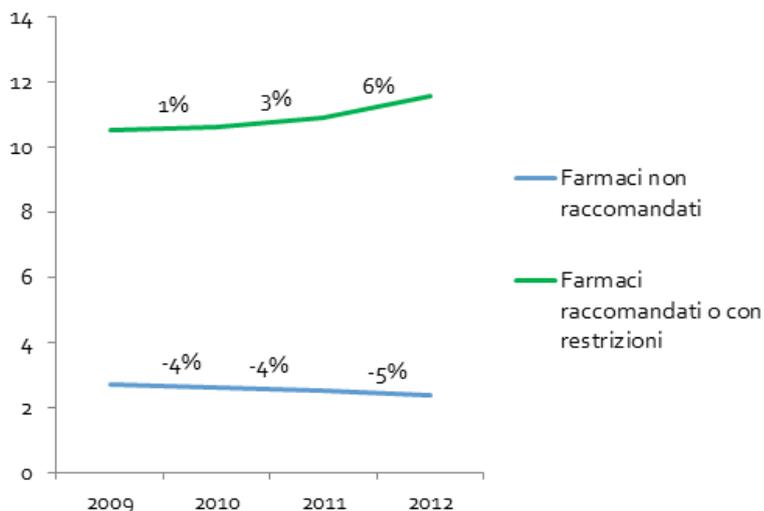
La presente sezione analizza il trend di consumo e spesa dei farmaci in relazione a valutazioni effettuate in altri due paesi. Sebbene tali valutazioni non abbiano valore normativo in Italia, le considerazioni che emergono da valutazioni condotte in altri contesti sono spesso oggetto di disamina da parte dei terzi pagatori italiani e potrebbero influenzare non solo le decisioni di prezzo e rimborso dell'AIFA (se queste avvengono successivamente), ma anche le condizioni di accesso regionale e locale: l'UVEF (Unità di Valutazione di Efficacia del Farmaco) della Regione Veneto, ad esempio, include nelle proprie schede di HTA (*Health Technology Assessment*) gli *assessment* (valutazioni tecniche) e gli *appraisal* (raccomandazioni) effettuati in altri paesi.

La presente analisi si riferisce alle raccomandazioni del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) in Inghilterra. Sono state tracciate 36 raccomandazioni relative ai 98 farmaci biotecnologici considerati.

Il NICE analizza e emette un parere rispetto all'utilizzo di farmaci e dispositivi medici precedentemente prioritizzati, basandosi su evidenze cliniche e economiche (costo-utilità). Le valutazioni espresse possono essere di quattro tipi: “*recommended*”, “*optimized*”, “*only in research*” e “*not recommended*”. Nel primo caso è raccomandato l'uso in linea con le indicazioni date all'autorizzazione al commercio. Nel secondo caso, è raccomandato un uso più ristretto del farmaco (ad esempio, su un sottogruppo di pazienti) rispetto a quanto previsto dalla AIC. Nel terzo caso, il farmaco può essere utilizzato solo in ambito di ricerca (per esempio trial clinici), mentre nell'ultimo caso il NICE non raccomanda il farmaco per l'indicazione oggetto di valutazione. In genere una tecnologia non è raccomandata se non ci sono sufficienti evidenze della sua efficacia clinica o se non è considerata costo- efficace.

La Figura 12 e la Figura 13 mostrano i trend di volumi e spesa in Italia per farmaci che sono stati oggetto di valutazioni da parte del NICE. Da un lato sono stati aggregati i farmaci che non hanno ricevuto un *technology appraisal* (TA) positivo da parte dell'istituto (“farmaci non raccomandati”), mentre dall'altro sono stati aggregati i dati sui farmaci che hanno ricevuto valutazioni positive o almeno pareri “*optimized*” (quindi raccomandati, ma con restrizioni) o che sono raccomandati solo per uso in contesto di ricerca.

Figura 12- Volumi di farmaci biotecnologici raccomandati o il cui uso è consentito a specifiche condizioni vs. non raccomandati dal NICE (UMF, mln)

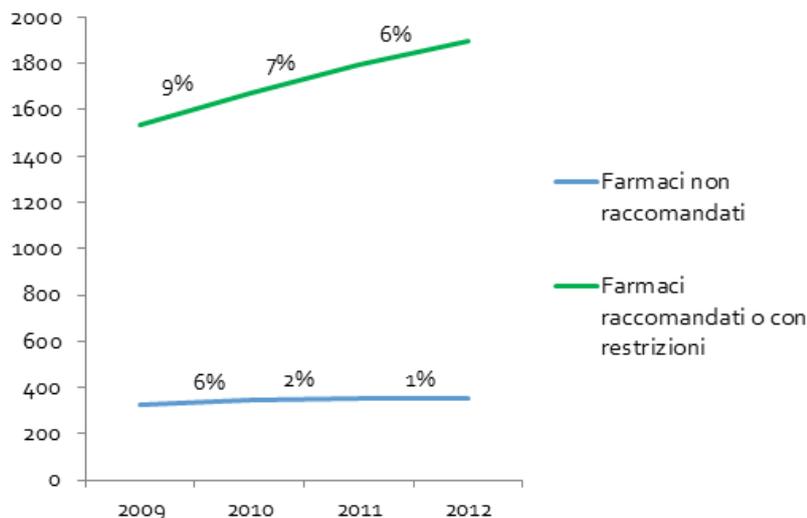


Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Nel periodo considerato i volumi dei farmaci del primo gruppo hanno subito una contrazione. Al contrario i farmaci “raccomandati per l’indicazione autorizzata o con restrizioni” vedono una crescita continua, maggiore e pari al 6% nell’ultimo anno rispetto al 2011.

Per quanto concerne la spesa, entrambi i gruppi mostrano un trend positivo ma il tasso di crescita è comunque sempre maggiore per i farmaci raccomandati o con restrizioni rispetto ai farmaci non raccomandati (Figura 13).

Figura 13 - Spesa farmaci raccomandati o il cui uso è consentito a specifiche condizioni v. farmaci sempre non raccomandati dai Technology Assessment del NICE (EUR, mln)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Per quanto il trend differenziato dei farmaci possa essere influenzato da fattori confondenti, sembra quindi che valutazioni negative da parte del NICE producano una tendenziale minore crescita del mercato dei farmaci anche in Italia.

9. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia a raffronto dell'inserimento nei prontuari terapeutici regionali

Questa ultima sezione analizza il trend della spesa e dei consumi di alcuni farmaci biotecnologici in relazione alla loro presenza nei PTR (Prontuari Terapeutici Regionali). Il tema dei prontuari regionali viene affrontato nel capitolo II.2.1. Gran parte delle Regioni ha introdotto tali prontuari come vincolanti per l'inserimento nei prontuari aziendali. Il mancato o ritardato inserimento nei prontuari può generare una riduzione / rallentamento della penetrazione dei farmaci sul mercato, anche se i clinici, su richiesta motivata e personalizzata alle relative commissioni terapeutiche, possono richiedere l'uso di un farmaco non presente in prontuario.

Sono stati inclusi nell'analisi i 33 farmaci biotecnologici appartenenti alle seguenti liste, considerate particolarmente rilevanti per l'SSN: (1) farmaci orfani¹⁷; (2) farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA¹⁸; (3) farmaci antitumorali ad alto costo approvati da AIFA prima del 2010, così come indicati già in Gori et al. (2010) e ulteriormente aggiornati da FAVO. Per quanto riguarda i prontuari sono state considerate le ultime versioni disponibili online (Tabella 3 nel capitolo II.2.1).

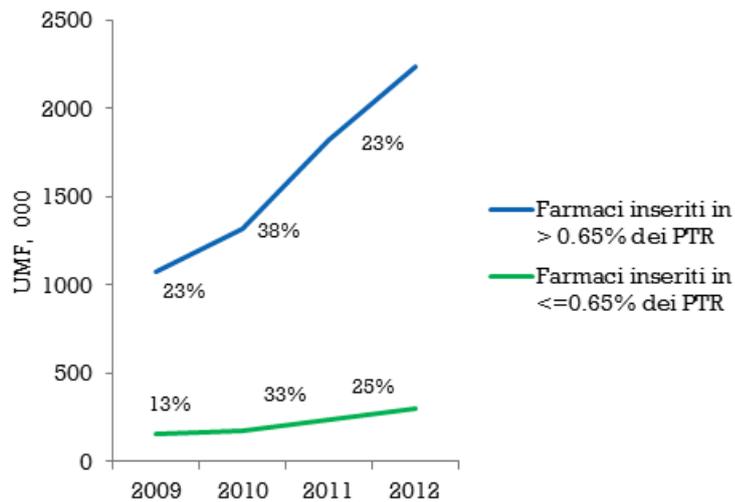
La Figura 14 mostra l'andamento dei volumi per i farmaci biotecnologici presenti in oltre il 65% dei PTR, in confronto con i farmaci inseriti in meno del 65% dei PTR per ognuno degli anni in esame. Appartengono al primo gruppo 16 farmaci e al secondo 17. Entrambi i trend mostrano tassi di crescita positivi. Tra il 2009 e il 2010 i volumi variano del 23% per i farmaci inseriti in oltre il 65% dei PTR e crescono del 13% per i farmaci del secondo gruppo (Δ 10%). Un tasso di crescita maggiore per la prima categoria di farmaci si riscontra anche nel 2011 con il 38% di aumento rispetto al 33% per i farmaci non inseriti nel 65% (Δ 7%) dei PTR. Nel 2012 invece entrambi i tassi di crescita convergono intorno al 23-25% rispetto all'anno precedente. In conclusione le differenze tra volumi per farmaci biotecnologici in prontuario o fuori prontuario sembrano essersi affievolite

¹⁷Orphanet. *Elenco dei farmaci orfani in Europa*, 2012: l'elenco contiene tutti i prodotti medicinali autorizzati all'immissione in commercio in EU che hanno ottenuto designazione orfana.

¹⁸Agenzia Italiana del Farmaco. *Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio*. <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>, ultimo accesso a maggio 2013

nel corso del tempo. Se questo andamento permanesse in futuro esso potrebbe indicare che l'introduzione in prontuario non è forse il passaggio (più) limitante per il loro accesso al SSN. Non è chiaro se altre categorie di farmaco mostrino lo stesso trend.

Figura 14 - Confronto tra volumi farmaci inseriti in oltre il 65% dei PTR vs farmaci inseriti in meno del 65% dei PTR



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Allegato 1 - Categorie di farmaci, molecole, *brand* e relative ICD associate

Categoria	Molecola	Brand	ICD
Proteine terapeutiche			
Anticoagulanti	DROTRECOGIN ALFA (ACTIVATED)	Xigris	ICD1, 3
Anticoagulanti	LEPIRUDIN	Refludan	ICD3
Enzimi	AGALSIDASE ALFA	Replagal	ICD3, 4
Enzimi	AGALSIDASE BETA	Fabrazyme	ICD3, 4
Enzimi	ALGLUCOSIDASE ALFA	Myozyme	ICD4
Enzimi	ALTEPLASE	Actilyse	ICD 9
Enzimi	DORNASE ALFA	Pulmozyme	ICD4
Enzimi	GALSULFASE	Naglazyme	ICD4
Enzimi	IDURSULFASE	Elaprase	ICD4
Enzimi	IMIGLUCERASE	Cerezyme	ICD3
Enzimi	LARONIDASE	Aldurazyme	ICD4
Enzimi	RASBURICASE	Fasturtec	ICD4
Enzimi	RETEPLASE	Rapilysin	ICD9
Enzimi	TENECTEPLASE	Metalyse	ICD9
Enzimi	VELAGLUCERASE ALFA	Vpriv	ICD4
Eritropoietine	DARBEPOETIN ALFA	Aranesp	ICD3
Eritropoietine	EPOETIN ALFA	Eporex, Abseamed, Globuren, Binocrit	ICD3
Eritropoietine	EPOETIN BETA	Neorecormon	ICD3
Eritropoietine	EPOETIN DELTA	Dynepo	ICD3
Eritropoietine	EPOETIN THETA	Eporatio	ICD3
Eritropoietine	EPOETIN ZETA	Retacrit	ICD3
Eritropoietine	METHOXY PEG-EPOETIN BETA	Mircera	ICD3
Fattori della coagulazione	EPTACOG ALFA (ACTIVATED)	Novoseven	ICD20
Fattori della coagulazione	MOROCTOCOG ALFA	ReFacto	ICD3
Fattori della coagulazione	NONACOG ALFA	Provertinum, Aimafix DI, Mononine, Alphanin, Benefix	ICD3
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	Emoclot DI, Advate, Haemate P, Fanhdi, Kogenate, Alphanate, Helixate Nexgen, Beriate P, Hemofil M,	ICD3
Fattori della crescita	EPTOTERMIN ALFA	Osigraft	ICD13
Fattori della crescita	FILGRASTIM	Nivestim, Tevagrastim, Granulokine, Zarzio, Ratiograstim	ICD3

Proteine terapeutiche (segue)			
Fattori della crescita	LENOGRASTIM	Myelostim, Granocyte	ICD3
Fattori della crescita	MECASERMIN	Increlex	ICD4
Fattori della crescita	PALIFERMIN	Kepivance	ICD11
Fattori della crescita	PEGFILGRASTIM	Neupopeg	ICD3
Fattori della crescita	ROMIPLOSTIM	Nplate	ICD3
Fattori della crescita	TASONERMIN	Beromun	ICD2
Insuline	INSULIN ASPART	Novorapid	ICD4
Insuline	INSULIN ASPART PROTAMINE CRYSTALLINE	Novomix	ICD4
Insuline	INSULIN DETEMIR	Levemir	ICD4
Insuline	INSULIN GLARGINE	Lantus	ICD4
Insuline	INSULIN GLULISINE	Apidra	ICD4
Insuline	INSULIN HUMAN BASE	Humalog	ICD4
Insuline	INSULIN HUMAN ISOPHANE	Protaphane	ICD4
Insuline	INSULIN HUMAN ZINC SUSPENSION (COMPO	Humulin	ICD4
Insuline	INSULIN HUMAN ZINC SUSPENSION (CRYST	Humulin U	ICD4
Insuline	INSULIN LISPRO	Humalog	ICD4
Insuline	INSULIN LISPRO PROTAMINE	Humalog	ICD1
Interferoni	INTERFERON ALFA-2A	Roferon A	ICD2
Interferoni	INTERFERON ALFA-2B	Introna	ICD1
Interferoni	INTERFERON ALFACON-1	Infergen	ICD1
Interferoni	INTERFERON BETA-1A	Avonex, Rebif	ICD6
Interferoni	INTERFERON BETA-1B	Betaferon, Extavia	ICD6
Interferoni	INTERFERON GAMMA-1B	Imukin	ICD4
Interferoni	PEGINTERFERON ALFA-2A	Pegasys	ICD1
Interferoni	PEGINTERFERON ALFA-2B	Pegintron	ICD1
Interleuchine	ALDESLEUKIN	Proleukin	ICD2
Interleuchine	ANAKINRA	Kineret	ICD13
Ipoglicemizzanti	GLUCAGON	Glucagen Hypokit	ICD4
Ipoglicemizzanti	LIRAGLUTIDE	Victoza	ICD4
Ormoni	CHORIOGONADOTROPIN ALFA	Ovitrelle	ICD14
Ormoni	FOLLITROPIN ALFA	Pergoveris, Gonal F, Puregon	ICD14
Ormoni	FOLLITROPIN BETA	Puregon	ICD14
Ormoni	LUTROPIN ALFA	Luveris	ICD4
Ormoni	PARATHYROID HORMONE	Preotact	ICD13
Ormoni	PEGVISOMANT	Somavert	ICD4

Proteine terapeutiche (segue)			
Ormoni		Humatrope, Norditropin, Saizen, Genotropin, Zomacton, Nutropin AQ, Omnitrope	ICD4
	SOMATROPIN		
Ormoni	TERIPARATIDE	Forsteo	ICD13
Ormoni	THYMALFASIN	Zadaxin	ICD1
Ormoni	THYROTROPIN ALFA	Thyrogen	ICD2, 3
Anticorpi monoclonali			
Anticorpi monoclonali	ABCIXIMAB	Reopro	ICD9
Anticorpi monoclonali	ADALIMUMAB	Humira	ICD13
Anticorpi monoclonali	ALEMTUZUMAB	Mabcampath	ICD1
Anticorpi monoclonali	BASILIXIMAB	Simulect	ICD19
Anticorpi monoclonali	BEVACIZUMAB	Avastin	ICD2, 7
Anticorpi monoclonali	CANAKINUMAB	Ilaris	ICD4, 12
Anticorpi monoclonali	CATUMAXOMAB	Removab	ICD2
Anticorpi monoclonali	CERTOLIZUMAB PEGOL	Cimzia	ICD13
Anticorpi monoclonali	CETUXIMAB	Erbix	ICD2
Anticorpi monoclonali	DACLIZUMAB	Zenapax	ICD19
Anticorpi monoclonali	DENOSUMAB	Prolia	ICD13
Anticorpi monoclonali	ECULIZUMAB	Soliris	ICD3
Anticorpi monoclonali	EFALIZUMAB	Raptiva	ICD12
Anticorpi monoclonali	GOLIMUMAB	Simponi	ICD13
Anticorpi monoclonali	IBRITUMOMAB TIUXETAN	Zevalin	ICD2
Anticorpi monoclonali	INFLIXIMAB	Remicade	ICD 11,13
Anticorpi monoclonali	NATALIZUMAB	Tysabri	ICD6
Anticorpi monoclonali	OFATUMUMAB	Arzerra	ICD2
Anticorpi monoclonali	OMALIZUMAB	Xolair	ICD10
Anticorpi monoclonali	PALIVIZUMAB	Synagis	ICD10
Anticorpi monoclonali	PANITUMUMAB	Vectibix	ICD2
Anticorpi monoclonali	RITUXIMAB	Mabthera	ICD2
Anticorpi monoclonali	TOCILIZUMAB	Roactemra	ICD13
Anticorpi monoclonali	TRASTUZUMAB	Herceptin	ICD2
Anticorpi monoclonali	USTEKINUMAB	Stelara	ICD12
Frammenti anticorpali	RANIBIZUMAB	Lucentis	ICD7
Proteine di fusione	ABATACEPT	Orencia	ICD13
Proteine di fusione	ETANERCEPT	Enbrel	ICD13

Aptameri			
Aptameri	PEGAPTANIB	Macugen	ICD7
Vaccini			
Vaccini	VACCINE, HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN	Fendrix, Twinrix, HBVaxpro, Engerix B,	ICD1, 21
Vaccini	VACCINE, HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)	Gardasil, Cervarix	ICD21
Farmaci chimici targeted therapies			
	ABACAVIR	Ziagen	ICD1
	DASATINIB	Sprycel	ICD2
	GEFITINIB	Iressa	ICD2
	IMATINIB	Glivec	ICD1
	LAPATINIB	Tyverb	ICD 11, 13
	MARAVIROC	Celsentri	ICD1
	NILOTINIB	Tasigna	ICD2
	WARFARIN	Coumadin	ICD9

Allegato 2- Farmaci con estensione di indicazione a livello europeo tra il 2009-2011

Molecola	Indicazione	Data di approvazione della nuova indicazione (EMA)
abatacept-Orencia®	In combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare (<i>juvenile idiopathic arthritis, JIA</i>) da moderata a grave in pazienti pediatrici dai 6 anni di età ed oltre che hanno avuto una risposta insufficiente agli altri DMARDs, incluso almeno un inibitore del TNF.	2009
bevacizumab - Avastin®	In combinazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO)) in pazienti adulti.	2011
bevacizumab - Avastin®	In combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata.	2011
canakinumab-Illaris®	Indicato per il trattamento delle Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo superiore a 15 kg, comprese Sindrome di Muckle-Wells (MWS), Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / Sindrome cronica infantile neurologica, cutanea, articolare (CINCA), Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a rash cutaneo orticarioide indotto da freddo.	2009
catumaxomab - Removab®	Indicato per il trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna nei pazienti con carcinomi EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile.	2009
denosumab-Prolia®	Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture	2010
denosumab-Prolia®	Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture	2010
eculizumab-Soliris®	Per il trattamento della sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)	2011
epoetina tetra-Eporatio®	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti.	2009
epoetina tetra-Eporatio®	Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.	2009

epoetina zeta- Retacrit®	utilizzato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneico in pazienti adulti non sideropenici, ritenuti ad alto rischio di complicanze trasfusionali, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore.	2011
eptotermina alfa- Opgenra®	Indicato per la fusione spinale lombare posterolaterale in pazienti adulti con spondilolistesi nei quali l'innesto di osso autologo non ha avuto successo oppure è controindicato.	2009
filgrastim- Nivestim®	riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata; mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC); nei pazienti, bambini o adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine di filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni; trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o eguale a $1,0 \times 10^9/l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate.	2010
filgrastim- Zarzio®	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata; mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC); nei bambini e negli adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine del filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni; trattamento della neutropenia persistente (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate.	2009
golimumab- Simponi®	in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug), incluso MTX, sia stata inadeguata.	2009

golimumab-Simponi®	singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, in pazienti adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD).	2009
golimumab-Simponi®	trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.	2009
interferone beta 1A- Rebif®	pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita	2011
liraglutide-Victoza®	Indicato per adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico	2009
ofatumumab-Arzerra®	trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab.	2010
omalizumab-Xolair®	trattamento per i pazienti tra i 6 e i 12 anni con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata	2009
panitumumab-Vectibix®	trattamento dei pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) <i>KRAS</i> wild-type in prima linea in combinazione con FOLFOX.	2011
panitumumab-Vectibix®	trattamento dei pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) <i>KRAS</i> wild-type in seconda linea in combinazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan).	2011
peginterferone alfa 2B-Pegintron®	in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini di 3 anni e più e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.	2009
peginterferone alfa 2B-Pegintron®	in associazione con ribavirina (duplice terapia) è indicato per il trattamento dell'infezione da ECC in pazienti adulti che non sono stati trattati in precedenza incluso pazienti con co-infezione da HIV clinicamente stabile ed in pazienti adulti in cui un precedente trattamento di associazione con interferone alfa (pegilato o non pegilato) e ribavirina o la monoterapia con interferone alfa hanno fallito.	2009
ranibizumab-Lucentis®	trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico.	2010
ranibizumab-Lucentis®	trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale).	2011
rituximab-Mabthera®	MabThera in associazione a chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria.	2009
rituximab-Mabthera®	Riduzione della percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e miglioramento delle funzioni fisiche, quando somministrato in associazione a metotressato.	2010

romiplostim- Nplate®	Indicato in pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).	2009
tireotropina alfa- Thyrogen®	Pazienti con carcinoma ben differenziato della tiroide a basso rischio, che presentano livelli non dosabili di Tg sierica in corso di THST e nessun aumento dei livelli di Tg a seguito di stimolazione con TSH rh (ricombinante umano), potranno essere seguiti tramite dosaggio dei livelli di Tg stimolati da rh TSH.	2009
tocilizumab- RoActemra®	In associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti RoActemra può essere dato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.	2009
tocilizumab RoActemra®	Trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. RoActemra può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.	2011
tocilizumab- RoActemra®	Riduzione della percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e miglioramento delle funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato.	2010
trastuzumab- Herceptin®	Trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2 positivo: - dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamida, in associazione a paclitaxel o docetaxel; - in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino;	2011
trastuzumab- Herceptin®	Trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2 positivo: - in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con Herceptin adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).	2011
trastuzumab- Herceptin®	Carcinoma gastrico metastatico - in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.	2009

	- Herceptin deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).	
ustekinumab-Stelara®	indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato e PUVA	2009
velaglucerase alfa-Vpriv®	indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1.	2010

Parte II. Politiche pubbliche nazionali e regionali di governo dell'accesso dei farmaci biotecnologici al Servizio Sanitario Nazionale

II.1 Politiche nazionali: trend e posizionamento rispetto al contesto internazionale

The present section illustrates the most important aspects of pharmaceutical policies in Italy and how these aspects have been discussed in the other chapters of the present report.

One of the most important drivers of pharmaceutical policies in our country has been cost-containment. Public drug expenditure is subject to two spending caps, one for retail drugs and the other one for drugs used in the hospital setting. If the budget is overrun, most of the payback is covered by the industry. Drug budgets have driven AIFA (the national drugs agency) and the Regional Governments to adopt a number of cost-containment actions, including price-cuts, delays in drugs' approval, and monitoring actions on the prescribing behaviour of clinicians. As a consequence, the growth rate of drug expenditure in Italy has been one of the lowest in Europe in the last years and pharmaceutical expenditure over health expenditure dropped from 18.2% in 2001 to 15.1% in 2012.

The assessment process of new drugs is very similar to other countries. Target population, place in therapy, added value and impact on costs are the most important aspects considered when the price and reimbursement status are negotiated by AIFA and the relevant company. However, Italy is peculiar in (i) the length of the assessment process: a new legislation allows Regions and hospitals to buy new drugs while price negotiation is still pending at the national level, thus potentially overcoming the delays in the entry of new drugs in the healthcare system, but potentially creating room for inequity in access; (ii) in the low level of transparency of payers, (iii) and a drug re-assessment process at two local levels (i.e. Regions and local health care authorities). In addition, despite innovative drugs are given a specific are not considered when the above mentioned payback is eventually applied, and may rely on a fast track in the local market access, the reform of drugs innovation ranking criteria is still pending, thus creating room for ambiguities in the way a drug may exploit these advantages.

Risk-sharing agreements have been extensively used by AIFA and the pharmaceutical companies. Risk sharing has had many advantages: companies have their products on the market with a list price within the price corridor defined by the parent company. Drugs, that would have been not approved otherwise, are therefore available for the health care system as a whole. However, the

results of these agreements have not been published so far, thus introducing another transparency issue. In addition, these agreements might not be sustainable in the long run, because they mostly rely on registries voluntarily populated by physicians and hospital pharmacists.

Finally biologics start experiencing competition by biosimilars. Payers have great expectations on savings from biosimilars. Actually these expectations should take into consideration (i) that the biotech off-patent market may be far from a perfectly competitive one and that (ii) savings should be reallocated to new biologics provided that they give added value to the health care system.

Il governo dell'assistenza farmaceutica in Italia ha avuto ed ha come importante *driver* il controllo della spesa. L'Italia è l'unico Paese in cui esistono due tetti specifici sulla spesa farmaceutica, calcolati come quota delle risorse assegnate al SSN (Servizio Sanitario Nazionale) e con meccanismi pre-definiti di copertura dello sfondamento.

Il primo tetto si riferisce alla spesa farmaceutica territoriale, composta dalla spesa convenzionata (farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico su ricetta SSN) e dalla spesa per farmaci in fascia A (farmaci rimborsabili sul territorio) distribuiti direttamente dalle aziende sanitarie o dalle farmacie aperte al pubblico in nome e per conto delle aziende sanitarie. A queste voci di spesa si aggiungono le compartecipazioni a carico del cittadino, con riferimento dal 2013 alle sole compartecipazioni fisse introdotte dalle Regioni. Tale tetto è stato ridotto dal 14% delle risorse SSN nel 2008 all'11,35% nel 2013. In caso di sfondamento del tetto a livello nazionale, la relativa copertura è a carico della filiera in ragione dei rispettivi margini, mentre le Regioni per le quali si prevede uno sfondamento del tetto di spesa sono tenute a introdurre azioni di contenimento della spesa nella misura del 30% dello sfondamento previsto, inclusa l'adozione di forme alternative di distribuzione dei farmaci.

Il secondo tetto riguarda la spesa farmaceutica ospedaliera ed è stato parametrato al 3,5% dei fondi complessivi per il SSN dal 2013, contro il 2,4% negli anni precedenti. Dal 2013 lo sfondamento del tetto sarà per il 50% a carico dell'industria e per il 50% a carico delle Regioni, sulle quali ricadeva formalmente nel passato l'intera responsabilità dello sfondamento di tale tetto.

A completare questo quadro di gestione della spesa farmaceutica, va ricordato che (i) l'AIFA, fin dalla legge che l'ha istituita (Legge 326/03), ha, nella negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità, il compito di rendere coerenti prezzo e rimborso con il rispetto dei tetti di spesa (ii)

la Legge 222/07 ha previsto l'articolazione dei tetti di spesa in budget specifici per azienda farmaceutica con alcune clausole di salvaguardia nella compartecipazione all'eventuale copertura dello sfondamento dei tetti, per i farmaci innovativi (clausola inizialmente prevista per i soli farmaci lanciati sul mercato territoriale ed estesa a quelli ospedalieri nel 2013) ed orfani (dal 2013).

In linea di principio la gestione dei tetti è supportata da un sistema informativo strutturato, basato essenzialmente sui flussi informativi collegati (a) alla tracciabilità ed alla contabilizzazione della spesa - CE, Conti Economici, che dovrebbero misurare il livello complessivo di consumi e spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie e dispensati dalle farmacie aperte al pubblico ed a carico del SSN; (b) ai farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico che dovrebbero misurare il dato specifico di rimborso per farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico; (c) alla distribuzione diretta e per conto, flusso informativo specifico costituito nel 2007 per la rilevazione della quota di spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie e rilevato attraverso la tracciabilità ed i CE da attribuire al tetto sulla territoriale; d) ai farmaci utilizzati in ambito ospedaliero, per la rilevazione del dato specifico di spesa ospedaliera. In realtà, nonostante i documenti di descrizione / chiarificazione della struttura dei flussi prodotti da AIFA, spesso in occasione della definizione dei budget aziendali, nonché dalle sezioni introduttive ai diversi "Rapporti sull'uso dei medicinali in Italia" dell'Osservatorio sull'impiego dei medicinali (aventi ad oggetto la descrizione delle fonti dei dati) a volte tali flussi hanno prodotto dati incoerenti, rendendo ancor più complessa la gestione dei tetti di spesa. Ad esempio, l'ultimo dato sulla spesa per la distribuzione diretta e per conto del 2012, utilizzato come una delle basi di partenza per il calcolo dei budget 2013 per le imprese farmaceutiche, è inferiore a quanto la stessa AIFA aveva consuntivato per il 2011, rilevazione poco plausibile in un contesto di crescita dei consumi e della spesa per forme alternative di distribuzione dei farmaci (cfr. Parte I).

L'orientamento al controllo della spesa, legato sia ai tetti sia alle misure di contenimento conseguenti, ha avuto sicuramente un effetto positivo nella prospettiva del terzo pagatore di farmaci: l'Italia presenta uno dei più bassi tassi di crescita medi del mercato farmaceutico totale (*retail* - ovvero gestito dalle farmacie aperte al pubblico, sommato ai farmaci acquistati dalle aziende sanitarie) negli ultimi dieci anni (Jommi e Costa, 2013). Inoltre la spesa farmaceutica pubblica ha particolarmente contribuito al contenimento della spesa sanitaria pubblica (Osservatorio Farmaci, 2013): in un contesto di particolare attenzione nel nostro Paese al contenimento della spesa sanitaria, l'incidenza della spesa farmaceutica pubblica sulla spesa sanitaria pubblica, secondo i dati di CE, è passata dal 18,2% del 2001 al 16,5 del 2007 al 15,1% del 2012. Si tratta di un

indicatore importante di successo nel raggiungimento dell'obiettivo di contenimento della spesa. A fronte di questo risultato, vanno però fatte due osservazioni. La prima è che l'introduzione di tetti per fattori produttivi (cosiddetti *silos budget*) non riconosce il potenziale impatto di un fattore produttivo (il farmaco) su altri fattori produttivi o, più generalmente, livelli e sottolivelli assistenziali cui concorrono altri fattori produttivi. In altri termini, nella valutazione di impatto economico di un farmaco (che contribuisce a definirne il valore) vengono esclusi tutti i risparmi che si ottengono grazie al migliore profilo rischio-benefici rispetto ad alternative disponibili sul mercato. In secondo luogo, un sistematico intervento sulla spesa farmaceutica tende a non rendere attrattivo il nostro Paese per l'industria nel contesto competitivo internazionale. E' vero che gli investimenti delle imprese in ricerca, sviluppo e produzione e la loro localizzazione dipendono da diversi fattori (dalle condizioni di accesso alla ricerca clinica, al comportamento dei comitati etici, alla standardizzazione dei contratti, alla capacità organizzativa delle aziende sanitarie, ecc.), ma un quadro complesso di accesso al mercato non contribuisce all'attrattività del nostro contesto nazionale (Jommi & Paruzzolo, 2007).

La Parte I del presente rapporto ha analizzato il trend della spesa e dei consumi di farmaci biotecnologici. Per quanto tale capitolo confermi l'opinione diffusa che i farmaci biotecnologici rappresentano una importante componente della spesa farmaceutica, la relativa spesa non è cresciuta più di quanto non sia avvenuto per i farmaci complessivamente acquistati dalle aziende sanitarie.

Un secondo elemento che caratterizza il nostro paese sono i lunghi tempi e la complessità di accesso dei farmaci. Secondo gli ultimi dati dell'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Efpia), aggiornati ad Aprile 2010 (Efpia, 2010), il tempo medio tra l'approvazione UE e la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Determina AIFA di prezzo e rimborso è di 326 giorni. I tempi di approvazione delle condizioni di prezzo e rimborso in Italia sono inferiori solo a Belgio, Portogallo e Spagna. A questi lunghi tempi di accesso a livello nazionale si aggiungono ulteriori valutazioni a livello regionale e locale. Le valutazioni di rimborso e prezzo richiedono ovviamente del tempo, anche in un contesto in cui gran parte delle informazioni viene prodotta dalle imprese ed il ruolo del pubblico è quello di valutare criticamente tali evidenze nel contesto degli obiettivi di politica del farmaco perseguiti. Non è quindi immaginabile un ingresso immediato sul mercato, a meno che tale ingresso non preveda alcuna valutazione del terzo pagatore; laddove tale ingresso immediato avviene (UK e Germania), e formalmente l'intervallo temporale tra

approvazione e rimborso è nullo, esiste, rispettivamente, un processo molto stringente di valutazione della compatibilità di un nuovo farmaco con i valori soglia di costo-efficacia e, dal 2011, una negoziazione di sconti rispetto al prezzo di lancio di un nuovo prodotto basata sulla valutazione di beneficio incrementale. I tempi medi di accesso di quasi un anno sembrano però troppo elevati per tale processo di valutazione, in previsione anche di una successiva rivalutazione a livello regionale.

Una apparente soluzione a tale problema è stata l'introduzione (Legge 189/2012) della classificazione dei farmaci approvati e non (ancora) negoziati in una nuova classe, detta C(nn). Tale classificazione rende il farmaco disponibile (i) per i pazienti di quelle Regioni / aziende sanitarie che intendono acquistarlo (ii) a carico dei pazienti delle altre Regioni / aziende sanitarie che non intendano procedere alla copertura della relativa spesa.

L'applicazione della Legge 189/2012 ai primi casi di farmaci classificati in C(nn) (ovvero aflibercept, indicato per il carcinoma coloretale metastatico resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino, ed il biotecnologico pertuzumab, indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica) ha generato diverse polemiche, rispetto alla presunta ipotesi (non ancora verificata da dati concreti) di accessi differenziati in relazione alla disponibilità dei pazienti a pagare per tali farmaci ad alto costo. Per quanto tale polemica presenti elementi strumentali, è indubbio che la Classe C(nn) pone dei problemi di elevata potenziale iniquità di accesso sia inter-regionale che all'interno delle Regioni che decidono di non fornire ai pazienti un farmaco in C(nn) a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR). Ai problemi di potenziale iniquità, si aggiungono aspetti di rilevante impatto nei processi di valutazione dei farmaci. Da una parte le Regioni avrebbero l'opportunità teorica di valutare per prime il "valore" del farmaco, anche in termini di coerenza tra proposta di prezzo e valore e di sostenibilità economica. Dall'altra le imprese avrebbero la possibilità di lanciare un farmaco in tempi molto rapidi, e testare sul territorio delle condizioni contrattuali che non potrebbero non essere poi considerate nel processo di negoziazione con AIFA. Si tratta di elementi innovativi nel sistema di valutazione che, tuttavia, pongono dei grossi problemi di fattibilità in considerazione di due semplici domande: quanto le imprese sono disposte a proporre sconti rispetto al prezzo da loro liberamente determinato per avere accesso ai mercati regionali, se poi questi sconti vengono considerati nel processo negoziale con

AIFA? E quanto le Regioni hanno la possibilità di valutare la coerenza tra proposta di prezzo e valore, in un contesto in cui è per loro difficile disporre delle risorse per finanziare quelli approvati?

Questi interrogativi ed il rischio di un ulteriore incremento dei costi amministrativi generati da processi di valutazione frammentati, renderebbero forse più accettabile (i) la definizione di tempi certi per la negoziazione di prezzi e rimborso a livello centrale, (ii) una maggiore trasparenza nell'esplicitazione del rationale delle decisioni prese a livello centrale, affinché le stesse non vengano rimesse in discussione a livello regionale e locale, (iii) una maggiore focalizzazione delle Regioni e delle aziende sanitarie sulle condizioni per il raggiungimento di appropriatezza nel comportamento prescrittivo e sulla sostenibilità finanziaria per il SSR nel suo complesso di un nuovo farmaco.

Il tema poi dell'accesso a livello locale è collegato alla grande variabilità delle politiche locali (regionali e delle Aziende Sanitarie): i prontuari regionali rappresentano solo una delle dimensioni del potenziale accesso differenziato. Una volta che i farmaci biotecnologici sono stati inseriti nei prontuari, il loro accesso e diffusione nei SSR dipende dalle diverse modalità distributive, dai processi e criteri di acquisto da parte delle aziende sanitarie e dalle azioni di governo del comportamento prescrittivo.

Gran parte del presente rapporto è proprio focalizzata sulle iniziative regionali di governo dell'ingresso e diffusione dei farmaci biotecnologici: dai prontuari (capitolo II.2.1), capitolo che analizza le evidenze sul tema e descrive i risultati di un'analisi specifica per alcune categorie critiche di farmaci biotecnologici), alle iniziative di finanziamento dei farmaci utilizzati in ambito ospedaliero, ma il cui costo è troppo variabile da poter essere riconosciuto in un sistema di remunerazione a tariffa per prestazione (II.2.2), alle linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, come strumenti più generali di indirizzo alle scelte cliniche (II.4.2).

Il terzo aspetto critico della politica del farmaco in Italia è l'attuale relativa indeterminatezza della misurazione del grado di innovatività di un prodotto. Si tratta di un aspetto importante per tre ordini di motivi: (a) la valutazione del grado di innovatività, in assenza d'uso di (o in integrazione a) indicatori che rapportino il costo incrementale al beneficio incrementale, quali il rapporto incrementale di costo-efficacia, consente di valutare (e rendere esplicito) se la proposta di prezzo di un farmaco è coerente con il suo valore; (b) i farmaci a maggiore innovatività avrebbero un percorso preferenziale nell'ingresso nei prontuari regionali / locali; (c) i farmaci a maggiore

innovatività avrebbero un budget *ad hoc* disponibile *ex-ante* e non comparteciperebbero al *payback* dello sfondamento dei tetti *ex-post*.

Su questo aspetto l'Italia è stata senza dubbio uno dei primi Paesi, fin dalla revisione radicale del Prontuario Farmaceutico Nazionale entrata in vigore nel 1994, ad avere introdotto alcuni principi cardine del concetto di innovatività nella prospettiva del sistema sanitario, ovvero che (i) sia necessario, in un contesto di risorse scarse, focalizzarsi sulle patologie rilevanti e che per le patologie "minori" i sistemi sanitari non possano intervenire come terzi pagatori (soluzione adottata in Italia) o debbano chiedere elevate compartecipazioni ai pazienti (soluzione adottata in diversi altri Paesi europei); (ii) l'innovatività debba intendersi in senso terapeutico, ovvero che debba esserci un valore terapeutico aggiunto per poter riconoscere un premio di prezzo ad un nuovo farmaco; (iii) che sia necessario, per quanto specificato prima, un confronto con eventuali alternative disponibili sul mercato; (iv) che la disponibilità di un nuovo farmaco senza valore aggiunto sia da considerare positiva, in quanto viene fornita un'ulteriore possibilità ad un paziente, ma che su questo nuovo farmaco le imprese non possono richiedere un prezzo superiore alle alternative disponibili sul mercato; (v) che il valore terapeutico aggiunto debba essere inclusivo di parametri, quali l'"accettabilità" della terapia per il paziente, che non si traducono in *endpoint* misurati in studi clinici.

Una prima categorizzazione del grado di innovazione (importante, moderata, modesta e potenziale) è avvenuta nel 2007¹⁹. Tale categorizzazione ha avuto un'importante applicazione immediata per il punto (c) di cui sopra (budget *ad hoc* per i farmaci a innovazione importante) e, indirettamente (anche mai esplicitato in modo formale) nella negoziazione di prezzi e rimborso. Tre anni dopo, la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano (Atto n.197/CSR - Conferenza Stato-Regioni, 18 novembre 2010) ha sancito per le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano l'immediata disponibilità agli assistiti, anche senza il formale inserimento dei prodotti nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali, dei farmaci a innovatività importante / potenziale. Tale atto formale della CSR è stato ribadito dalla Legge 189/2012.

In parallelo l'AIFA ha avviato un percorso di ridefinizione del processo di valutazione dell'innovatività che ha previsto da Aprile 2013²⁰ una fase di consultazione semi-pubblica, ovvero

¹⁹ "Criteri per la determinazione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci", approvato dalla CTS il 10 Luglio 2010 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/criteri-di-valutazione>).

²⁰<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/algorithmi-la-valutazione-dell%E2%80%99innovativit%C3%A0-terapeutica>.

potenzialmente aperta a tutti, ma con accesso attribuito da AIFA agli esperti del settore, sulla base di specifiche informazioni/credenziali richieste. L'avvio di un nuovo percorso di valutazione dell'innovatività ha di fatto congelato l'applicabilità del precedente percorso, con il risultato che diverse imprese non hanno inserito nel proprio dossier la proposta di ranking dell'innovatività (importante, moderata, modesta, potenziale), creando quindi un periodo di "vacatio" di un criterio unico di valutazione del grado di innovatività.

L'aspetto però più critico è l'assenza di trasparenza nel processo e nel razionale della valutazione dell'innovatività. Tale assenza di trasparenza è critica non solo in confronto con il contesto internazionale in cui viene prodotta documentazione pubblica che illustra il risultato ed il razionale del ranking di innovatività attribuita (ad esempio, Amélioration du service médical rendu da parte di Commission de la transparence della Haute Autorité de Santé in Francia, Der Zusatznutzen da parte di G-BA - Der Gemeinsame Bundesausschuss in Germania), ma anche rispetto ai processi di rivalutazione regionale che trovano un loro fondamento anche nella mancata esplicitazione delle evidenze a supporto delle decisioni prese da AIFA.

La speranza è che con l'avvio del nuovo percorso di valutazione dell'innovatività, che dovrebbe giustamente includere elementi di analisi della coerenza tra costo e beneficio, si possa avere anche nel nostro SSN una maggiore trasparenza sul processo decisionale.

L'Italia è stata poi uno dei primi Paesi ad avere introdotto degli accordi di rimborso condizionato per i farmaci, denominati in letteratura internazionale accordi di "risk-sharing" o "managed-market-entry". La stessa letteratura, sintetizzata in Jommi (2012) ha ampiamente analizzato tali accordi sotto il profilo tassonomico, del razionale, dei vantaggi e degli svantaggi e delle condizioni operative affinché possano essere gestiti.

Nel nostro SSN sono stati diffusamente introdotti tali accordi, nella corretta presunzione che da una parte fosse necessario rendere i farmaci accessibili e che dall'altra le evidenze di impatto clinico, clinico-economico e finanziario non fossero sufficientemente complete da poter prendere una decisione definitiva sulle condizioni di prezzo / rimborso e, più in generale, di accesso dei farmaci. Nell'ambito degli accordi *outcome-based*, ovvero con rimborso/prezzo condizionato alla valutazione di esito clinico (positivo), applicati essenzialmente ai farmaci oncologici, l'AIFA ha in particolare optato per modelli centrati sulla risposta individuale dei pazienti (*performance-linked reimbursement*), rispetto alla conduzione di studi *post-marketing* tesi ad una valutazione statistica

della risposta su popolazione in *real-life*. Tale scelta ha degli indubbi vantaggi tra cui quello di collegare in modo specifico il rimborso alla risposta (individuale) del paziente, ma richiede (i) un importante sforzo del sistema ad alimentare i sistemi informatico-informativi (nello specifico, i registri) (ii) e un elevato livello di trasparenza, affinché il sistema sia in grado di percepire che gli accordi vengano applicati in modo rigoroso ed omogeneo in tutte le realtà del SSN. Sarebbe inoltre auspicabile che la massa critica dei dati derivanti da tali registri venisse messa a disposizione del sistema della ricerca sanitaria per la conduzione di studi di diversa natura. Purtroppo ad oggi il livello di informazione / conoscenza sui registri oncologici è ancora piuttosto carente: di fatto è stato pubblicato un solo rapporto sul registro dei farmaci oncologici (AIFA, 2008).

Poichè gli accordi di rimborso condizionato hanno garantito in Italia l'accesso a farmaci che in altri Paesi (ad esempio Inghilterra e Scozia) non sono stati raccomandati per il loro costo-beneficio non coerente con valori soglia ivi definiti²¹, ed hanno garantito la potenziale produzione di evidenze post-marketing, sarebbe auspicabile che tali accordi venissero mantenuti nei prossimi anni. Ciò però rende necessario un aumento della trasparenza nella loro gestione, una sistematica manutenzione degli stessi (prevedendo, ad esempio, una loro dismissione, non appena si siano prodotte delle evidenze sufficienti per poter rinegoziare le condizioni di prezzo e rimborso complessive) ed una verifica dell'effettiva implementazione delle procedure a livello territoriale.

Il tema dei registri dei farmaci oncologici è discusso nel più ampio contesto dei registri farmaco e patologia nel nostro SSN nel Capitolo II.4.1. I registri come strumento non solo di monitoraggio di aspetti epidemiologici e di appropriatezza prescrittiva, ma come eventuale fonte informativa sui percorsi diagnostico-terapeutici effettivamente erogati ai pazienti ed al ruolo che il farmaco riveste in tali percorsi, sono infatti di grande rilievo sia ai fini di programmazione sanitaria, che di valutazione retrospettiva dell'attività sanitaria e dei relativi costi, collegati, a differenza di quanto avviene in più semplici database amministrativi, a specifiche caratteristiche dei pazienti.

A fronte delle criticità sopra menzionate nella valutazione dei nuovi farmaci e nella negoziazione di condizioni di rimborso / prezzo coerenti con il valore degli stessi, l'Italia, insieme ad altri Paesi, sta assistendo da alcuni anni e, sempre più in prospettiva, ad una modifica dell'assetto competitivo dei

²¹ Si ricorda però il grande dibattito sull'accesso ai trattamenti antitumorali che alcune decisioni negative del NICE hanno generato con la conseguente possibilità per i pazienti inglesi di pagare un "top-up" proprio sui farmaci oncologici non raccomandati dal NICE e la creazione di una Cancer Drugs Fund da parte del governo inglese per poter prevenire situazione di iniquità sulla base della disponibilità economica dei propri cittadini (<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/cancer-questions/cancer-drugs-fund>)

mercati dei farmaci biotecnologici, con l'avvento dei biosimilari. La speranza riposta nell'attivazione di meccanismi concorrenziali è che un abbassamento dei prezzi unitari, derivante dalla concorrenza, produca effetti benefici in termini di accesso ai farmaci soggetti alla concorrenza di prezzo e di disponibilità di risorse per nuovi farmaci lanciati sul mercato e caratterizzati non solo da valore aggiunto, ma anche da un prezzo elevato. Nel nostro SSN, si sono moltiplicati gli sforzi a livello nazionale e, soprattutto locale, per ottenere tali benefici.

Semplificando, la teoria economica ci suggerisce che la concorrenza funziona se i beni in competizione sono/vengono percepiti omogenei dalla "domanda", se non esistono troppe barriere all'entrata sul mercato e qualora vi sia un numero sufficiente di produttori di beni tra loro sostitutivi. Il mercato *off-patent* dei farmaci e, in particolare dei biotecnologici, presenta alcune peculiarità che rischiano di contenere, almeno nel breve periodo, gli effetti benefici della concorrenza. In primo luogo, la domanda è molto complessa per due ordini di motivi. Da un lato come per altri farmaci coperti dal SSN e con obbligo di prescrizione (i) la complessità deriva dall'interazione tra pazienti, medici e terzi pagatori, (ii) è molto complesso definire il tasso di sostituibilità / omogeneità quando dalla concorrenza su molecola si passa alla concorrenza tra molecole diverse aventi la stessa indicazione. Dall'altro i farmaci biologici hanno delle complessità specifiche: (i) l'alta specializzazione dell'attività prescrittiva rende più complesso il rapporto tra medici e terzi pagatori e (ii) vi è una complessità generata dalla estrapolazione della somiglianza terapeutica dimostrata da un biosimilare per un'indicazione ad altre indicazioni del corrispondente originatore. In secondo luogo, le barriere all'entrata potrebbero essere più elevate per i maggiori costi (rispetto ai generici) che le imprese devono sostenere per lo sviluppo di un biosimilare. In terzo luogo la presenza di più produttori potrebbe essere minata da fenomeni di consolidamento dell'offerta cui si sta assistendo anche nel mercato dei generici.

Per questi motivi è importante che si trovi su questo fronte il giusto equilibrio tra (i) politiche orientate alla concorrenza (efficiente allocazione delle risorse in senso statico), che vedano contestualmente azioni finalizzate a creare meccanismi competitivi sui prezzi unitari e creazione delle condizioni affinché la concorrenza eserciti i suoi effetti nel medio-lungo periodo; (ii) politiche orientate all'allocazione efficiente delle risorse in senso dinamico, ovvero alla garanzia che i risparmi ottenuti grazie alla concorrenza vengano effettivamente tradotti in risorse per farmaci innovativi.

Il tema delle azioni di governo del mercato biotecnologico off-patent e della relativa prescrizione di biosimilari a livello centrale e regionale è analizzato nel capitolo II.3 del presente rapporto.

Bibliografia

AIFA, Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio – Primo rapporto nazionale 2007.

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2010. Patients W.A.I.T. report [online] . < <http://www.efpia.org/>> [Data di accesso: Maggio 2013].

Jommi C (2012), Accordi di managed market entry (risk-sharing): rationale e tendenze evolutive nel SSN (Managed market entry (risk-sharing) agreements: rationale and NHS future directions), *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 14 (Sup 1), 38-43.

Jommi C, Costa F, I prezzi a ricavo industria dei farmaci rimborsabili: l'Italia a confronto con i principali paesi Ue, *Politiche sanitarie*, Vol. 14, N. 2, Aprile-Giugno 2013 (in press).

Jommi C., Paruzzolo S (2007), Public administration and R&D localisation by pharmaceutical and biotech companies: a theoretical framework and the Italian case study, *Health Policy*, 81, 117-130.

Osservatorio Farmaci, Cergas Bocconi, Report 31, Report Annuale per il 2012.

II.2 Politiche regionali di governo del rimborso dei farmaci biotecnologici

II.2.1 Processi di valutazione ed inserimento dei farmaci biotecnologici nei prontuari regionali

Drug formularies (prontuari terapeutici) may represent a policy option for the Italian Regional Governments to monitor and ensure appropriate use of drugs, in a context of limited resources and considering that regions are accountable for the health care budget. However, they have been criticized by the industry, patients associations and the central authorities, because they would have implied access delays and inequity. Recent regulations are trying to reduce the role of regional formularies providing for a local immediate access to very innovative drugs, despite the lack of a clear definition (and possibly consensus) of innovativeness.

This chapter provides an overview of the Italian context of regional formularies, discussing how regional formularies are managed (i.e. governance and decision-making processes, access criteria, timing). Differences across regions have been also investigated through the inclusion into their formularies of critical drugs (orphan drugs, high-cost anticancer drugs and AIFA-monitored drugs). The analysis shows that important differences across regions still persist. In addition, as it was expected, AIFA-monitored drugs are speedily introduced into regional formularies, whereas orphan drugs are not given a fast track by regions and, on average, they have been found out of the regional formularies more than other critical drugs.

1. Introduzione

L'esistenza di prontuari terapeutici locali [prontuari terapeutici regionali (PTR), di area vasta o di aziende sanitarie] agisce come sistema di governo da parte dei SSR dell'accesso ai farmaci, in un contesto di risorse limitate e di responsabilità delle Regioni sulla spesa. Il progressivo rafforzamento del carattere vincolante dei prontuari a livello regionale nei confronti delle aziende sanitarie rispecchia la devoluzione dei poteri alle Regioni in tema di sanità. Con questo strumento le Regioni creano propri percorsi di valutazione rispetto alle decisioni prese dall'AIFA in tema di autorizzazione dei farmaci, determinazione delle indicazioni d'uso e dei meccanismi di prezzo e rimborso, in aggiunta alla partecipazione dei propri rappresentanti nella Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e nel Comitato Prezzi Rimborso (CPR) presso l'AIFA stessa (SIFO, 2012).

Alcuni studi (Gori et al., 2011; Russo et al., 2010) hanno analizzato l'impatto dei prontuari regionali sull'accesso, misurato come presenza di un farmaco in PTR, come tempi di inclusione in PTR o come utilizzo effettivo del farmaco nel sistema sanitario. L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha valutato in maniera qualitativa l'impatto dei PTR sull'accesso ai farmaci oncologici ad alto costo (Gori et al., 2011). L'analisi individua come possibili motivi di disparità di accesso eventuali differenze di giudizio clinico tra le Commissioni Regionali, l'inefficienza nella gestione delle procedure formali, la diversa frequenza con cui le Commissioni si riuniscono e la considerazione dell'impatto economico dei nuovi farmaci.

Russo e colleghi (2010) propongono un'analisi quantitativa specifica per i farmaci oncologici, per tramite di un modello di regressione, individuando le variabili predittive delle tempistiche di accesso ai farmaci a livello regionale e considerando anche come "indicatore" di accesso i tempi entro cui la popolazione eleggibile al trattamento viene parzialmente coperta dal farmaco, ovvero entro cui il farmaco raggiunge una certa quota di mercato. L'analisi individua nella presenza di un accordo di rimborso condizionato (per maggiori dettagli sugli accordi cfr. II.4.1) un fattore predittivo di rapido accesso e nella presenza di prontuari vincolanti tempi di accesso più lunghi. Altre variabili che rallentano il processo sono la presenza di un elevato prezzo *ex-factory* e una previsione di impatto economico consistente per il SSN nei primi 3 anni dall'immissione del prodotto sul mercato, previsione formulata dalle imprese stesse in fase di negoziazione di prezzo e rimborsabilità.

Il tema dell'accesso, e delle potenziali barriere ad un corretto accesso che i prontuari locali possono rappresentare, è stato a lungo motivo di dibattito nel contesto nazionale, soprattutto in riferimento a farmaci considerati innovativi. Senza entrare nel dettaglio cronologico dei diversi provvedimenti, il tema è stato affrontato recentemente dal Decreto Legge n. 158 del 13 settembre 2012, convertito in Legge 189/2012. Al fine di garantire i livelli essenziali di assistenza (LEA) il decreto sancisce che deve essere assicurata *“l'immediata disponibilità agli assistiti dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale erogati attraverso gli ospedali e le aziende sanitarie locali che, a giudizio della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco, di seguito AIFA, possiedano, alla luce dei criteri predefiniti dalla medesima Commissione, il requisito della innovatività terapeutica come definito dall'articolo 1, comma 1, dell'accordo sancito in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano 18 novembre 2010, n.197/CSR”* (articolo 10, comma 2). L'Accordo Stato-Regioni prevede che sia garantito l'accesso immediato per i farmaci a innovatività terapeutica “importante” o

“potenziale”²², secondo quanto già previsto dal sistema di valutazione sviluppato dal gruppo di lavoro guidato dal Professor Nicola Montanaro (Università degli Studi di Bologna; Motola et al. 2005) e approvato a Luglio 2007 dalla CTS dell'AIFA. Tale sistema di valutazione prevedeva due principali criteri per l'attribuzione del grado di innovatività terapeutica: la presenza di trattamenti per la stessa patologia e l'entità dell'effetto terapeutico. Sulla base di questi parametri è attribuito ad ogni farmaco un livello di innovatività (importante, moderata, modesta o potenziale, per quei farmaci che presentano un nuovo meccanismo d'azione “farmacologica” ma la cui innovatività terapeutica è ancora da testare).

Sembrerebbe quindi attivato un meccanismo di garanzia per i farmaci a innovazione importante e potenziale (ma non per quelli a innovazione moderata e modesta) che prevede che il clinico possa richiederne l'uso senza che il farmaco sia stato inserito in prontuario (e senza doverne motivare la richiesta).

Esistono però due aspetti critici. Il primo è che il concetto di innovatività terapeutica come considerato dal decreto può essere oggetto di contestazione da parte delle Regioni, che hanno diritto a richiedere alla CTS la riesamina dei requisiti di innovatività riconosciuti ad un determinato farmaco (art. 10, comma 4). Inoltre, il concetto stesso di innovatività è in fase di modifica: AIFA ha recentemente (Aprile 2013) indetto una consultazione parzialmente pubblica (con richiesta e concessione di accesso) attraverso cui gli esperti del settore, che ne avranno fatto richiesta e saranno autorizzati, potranno contribuire alla ridefinizione del percorso per l'individuazione del livello di innovatività terapeutica (AIFA, 2013).

Visti i tempi molto recenti di approvazione della legge 189/2012 e le problematiche collegate alla definizione del concetto innovatività, è impossibile al momento valutare quale sia stato l'impatto di tale legge.

2. Obiettivi, fonti e metodi

Obiettivo del seguente capitolo è (i) delineare il quadro dei prontuari terapeutici locali, in quanto passaggio dovuto (data la natura vincolante di ormai tutti i prontuari esistenti) nell'accesso dei nuovi farmaci; (ii) fornire alcuni elementi chiave sul funzionamento dei prontuari regionali e delle commissioni regionali a cui ne compete l'aggiornamento; (iii) individuare il livello di accesso di alcune categorie di farmaci biotecnologici nei prontuari regionali.

²² Articolo 1, comma 1, accordo n.197/CSR 18 novembre 2010, della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

L'analisi si è avvalsa di elaborazioni originali per quanto concerne i paragrafi 3, 0 e in parte 4: (i) una ricerca sistematica delle delibere regionali relative ai PTR e dei loro aggiornamenti effettuata attraverso i siti web istituzionali e, in alcuni casi, il contatto telefonico diretto con gli uffici/commissioni regionali di competenza; (ii) l'analisi di alcuni documenti regionali richiesti per la domanda di accesso di un farmaco al prontuario; (iii) l'individuazione delle categorie di farmaco selezionate all'interno dei PTR e l'analisi delle differenze inter-regionali nell'accesso ai farmaci biotecnologici. La restante analisi nel paragrafo 4 si basa invece su (i) l'attività di ricerca sistematica effettuata dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO), in collaborazione con l'Università del Piemonte Orientale nel 2012 nell'ambito del progetto “*L'analisi ed il monitoraggio della garanzia del diritto alla cura per i pazienti sul territorio*”; (ii) l'analisi sulle tempistiche di accesso ai PTR effettuate dalla Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) nel 2012, e dall' European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Efpia) nel 2010, oltre ad altri studi pubblicati in riferimento al contesto italiano.

3. I prontuari terapeutici locali in Italia

Attualmente diciassette Regioni hanno adottato un PTR. Una ricerca sistematica sui siti web istituzionali aggiornata a giugno 2013 ha permesso di raccogliere i prontuari e i rispettivi aggiornamenti, ad eccezione del prontuario della regione Umbria, in fase di revisione.

In Lombardia, FVG (Friuli Venezia Giulia), Toscana e PA (Provincia Autonoma) di Bolzano non è presente un PTR: in Toscana e FVG il primo livello in cui è usato lo strumento del prontuario è l'area vasta; in altri casi è il livello ospedaliero (Lombardia, Provincia Autonoma di Bolzano). Occorre notare che, nonostante la presenza di un PTR, la Regione Campania riserva alle aziende sanitarie la facoltà di stabilire quali farmaci oncologici siano consentiti all'interno delle strutture e sul territorio, attraverso i Prontuari Terapeutici Ospedalieri (PTO)²³. Nelle altre Regioni in cui esistono prontuari di area vasta (Emilia-Romagna, Marche e Veneto) non esistono prontuari di aziende sanitarie (peraltro in Regione Marche esiste una sola azienda sanitaria regionale - la ASUR - Azienda Sanitaria Unica Regionale).

²³ DGR 665/2010, Regione Campania.

Tabella 1 - Organizzazione dei prontuari locali nelle diverse regioni

Regione	PTOR/PTR	PTAV	PTO
Valle D'Aosta	x		
Piemonte	x		x
Lombardia			x
PA Bolzano			x
PA Trento	x		
Veneto	x**	x	
Friuli Venezia Giulia		x	x
Liguria	x		x
Emilia Romagna	x	x	
Toscana		x	
Umbria	x		x
Marche	x	x	
Lazio	x		x
Abruzzo	x		x
Molise	x		
Campania	x		x
Basilicata	x		x
Puglia	x		x
Calabria	x		x
Sicilia	x		x
Sardegna	x		x*

Fonte: nostra elaborazione su delibere regionali (maggio 2013)

*Prontuari sovraziendali equiparati a PTO

** In base a quanto specificato dalla DGR 952 del 18/06/13 il PTOR è venuto meno

PTOR/PTR: Prontuari Terapeutici (Ospedalieri) Regionali

PTAV: Prontuari di Area Vasta

PTO: Prontuari Terapeutici Ospedalieri

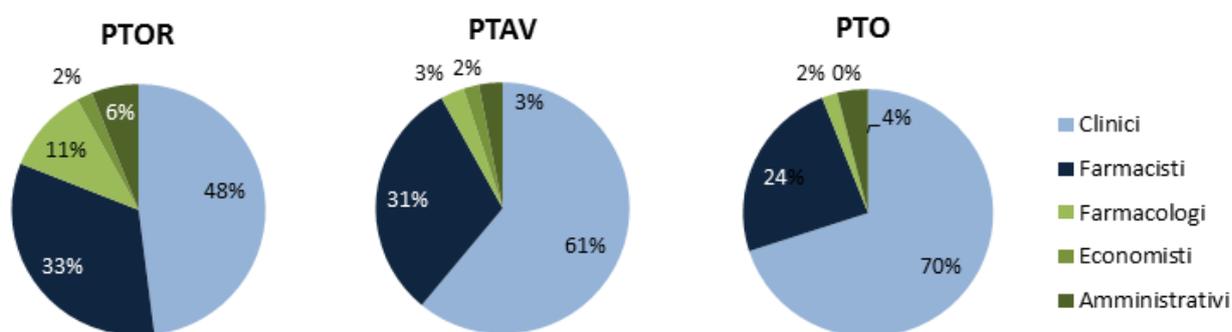
Rispetto all'analisi condotta dall'AIOM nel marzo 2010 (Gori et al. 2010), di cui la Tabella 1 costituisce un aggiornamento, si notano alcuni cambiamenti nel panorama nazionale: il Piemonte si è dotato per la prima volta di un PTR nel 2011 e la Regione Marche ha adottato il PTR nell'agosto del 2010.

4. Modalità di gestione dei prontuari regionali

Questa sezione propone un quadro delle modalità di gestione dei PTR/PTOR. L'analisi della composizione delle commissioni si è avvalsa delle informazioni raccolte da SIFO, in collaborazione con l'Università del Piemonte Orientale, nel report *“L'analisi ed il monitoraggio della garanzia del diritto alla cura per i pazienti sul territorio”*, mentre sono state analizzate dagli autori diverse fonti riguardanti le tempistiche di accesso e alcuni documenti regionali richiesti per la domanda di accesso di un farmaco al prontuario.

La gestione del prontuario, sia esso regionale, di area vasta o ospedaliero, è affidata ad una commissione terapeutica, che si occupa della selezione dei farmaci da inserire ai fini del rimborso e delle eventuali sottopopolazioni / condizioni limitative da considerare. Esistono 17 Commissioni Terapeutiche Regionali, 16 Commissioni Terapeutiche di Area Vasta e 184 Commissioni Terapeutiche Locali. Le commissioni sono composte prevalentemente da clinici e farmacisti, anche se tra il 5 e il 20 per cento dei membri delle commissioni risulta avere un profilo professionale di tipo economico, farmacologico o amministrativo (SIFO, 2012), come sintetizzato in Figura .

Figura 1- Composizione media % delle commissioni terapeutiche per profilo professionale



Fonte: Elaborazione su dati SIFO 2012

PTOR/PTR: Prontuari Terapeutici (Ospedalieri) Regionali

PTAV: Prontuari di Area Vasta

PTO: Prontuari Terapeutici Ospedalieri

La procedura di richiesta per l'inserimento in prontuario può essere inoltrata da clinici e membri delle commissioni terapeutiche e, in alcuni casi, direttamente dalle imprese farmaceutiche (Veneto, Marche, Lazio, Puglia) e dalle associazioni di pazienti (solo Regione Lazio) (SIFO, 2012).

Oltre ad avvalersi della documentazione presentata al momento della domanda, la commissione conduce ulteriori ricerche per raccogliere dati specifici a livello locale o validare le informazioni presentate dai richiedenti. Nella valutazione viene solitamente data priorità a molecole nuove o che hanno ottenuto una nuova indicazione, mentre meno di frequente vengono considerate le nuove formulazioni. I farmaci orfani (o in generale i farmaci per i quali non esistono alternative terapeutiche) ed i farmaci "salvavita" sono soggetti a prioritizzazione, ovvero vengono valutati più frequentemente, in oltre il 60% dei casi (SIFO, 2012). Questo risultato è in parte in contraddizione con quanto rilevato successivamente sulla presenza dei farmaci orfani, in particolare quelli per le

sindromi rare, nei prontuari terapeutici, che risulta essere minore rispetto alla media dei farmaci innovativi analizzati (Figura 4).

Da un'analisi della documentazione richiesta per l'inserimento nei PTR emerge, tra i criteri formalmente previsti dalle commissioni, una maggior frequenza di dati clinici (inquadramento della patologia, ruolo terapeutico/*place in therapy*, indicazioni e posologia, dati di efficacia, tollerabilità e sicurezza). Tra i requisiti di carattere economico risultano richieste più frequentemente informazioni sul costo della terapia (al momento della rilevazione 8 commissioni terapeutiche regionali sulle 13 che avevano formalizzato un dossier per la richiesta di inserimento), la popolazione target e le valutazioni di costo-efficacia (7 commissioni). Si osserva, tuttavia, come spesso il costo-efficacia venga in realtà interpretato come costo per dose definita giornaliera (DDD - *Defined Daily Dosage*), presupponendo una sostanziale sovrapposibilità dell'efficacia e che il vero motore dei differenziali di costo tra due alternative sia il costo della terapia farmacologica.

Alcune aziende farmaceutiche contattate dal gruppo di ricerca hanno segnalato come, indipendentemente dalla variabilità dei dati richiesti, venga di fatto utilizzato il formato della Regione Veneto²⁴ per tutte le richieste di inserimento in prontuario, in virtù della completezza della informazioni richieste dalla commissione veneta. L'elenco completo dei criteri di inserimento richiesti da Regione Veneto è riportato in [Allegato 3](#). Occorre tuttavia notare che con il DGR 952 del giugno 2013 la Regione Veneto ha abolito il PTOR.

Le tempistiche di inserimento dei farmaci in prontuario rappresentano una variabile determinante per l'accesso dei farmaci nei sistemi sanitari regionali. In primo luogo l'Italia sconta un ritardo nelle approvazioni a livello nazionale. Da uno studio condotto dall'Efpia nell'aprile 2010 risulta che in Italia il tempo medio tra la data di approvazione da parte dell'European Medicines Agency (EMA) e l'accesso ("accessibility", definita come la data di completamento delle procedure di prezzo/rimborso) è pari a 326 giorni (Efpia, 2010). Lo studio è stato condotto in 14 Paesi su un campione di 84 medicinali che hanno ricevuto la prima Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) a livello europeo nel periodo 2007-2009 e le cui precedenti autorizzazioni in mercati extraeuropei non risalgono a più di 10 anni prima dell'accesso in Europa.

Secondo quanto rilevato dalla FAVO rispetto ai farmaci oncologici, dal momento dell'approvazione EMA all'effettiva disponibilità dei farmaci ai cittadini delle diverse regioni italiane, trascorrono in media 2 anni. Dopo la fase di negoziazione di prezzo e rimborso occorre aspettare 7 o 8 mesi prima che il farmaco sia inserito nel PTOR dalle commissioni terapeutiche regionali (FAVO, 2012).

²⁴ Regione Veneto. Dgr 2517/2009, Allegato 1.

Un ulteriore studio sui farmaci ospedalieri (Pammolli & Integlia, 2009) basato su dati CERM (Competitività Regolazione e Mercati) ha rilevato, su dati Farindustria, che tra la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina AIFA di prezzo e rimborso all’inserimento nei PTR intercorrono dai 145 giorni (in Umbria) ai 284 giorni (in Lazio). A queste tempistiche si aggiunge il tempo medio impiegato da AIFA per concludere l’iter di negoziazione prezzo e rimborso, pari a 226 giorni.

Un’analisi più aggiornata di Farindustria evidenzia come il tempo necessario per l’inserimento in PTOR dei prodotti ospedalieri sia aumentato nel corso del tempo: se per i farmaci che hanno ricevuto l’AIC tra il 2006 e il 2008 passavano in media 246 giorni tra l’approvazione AIFA e l’inserimento nei prontuari regionali, per i farmaci approvati da AIFA tra il 2009 e il 2011 questo periodo si è dilatato a 350 giorni (Farindustria, 2012).

La **Figura 2** riassume i risultati delle ricerche sopra menzionate, indicando i tempi di passaggio dall’approvazione EMA all’utilizzo nell’SSN a cui si riferiscono.

Figura 2- Stime delle tempistiche di accesso



*tempistiche riferite ai farmaci oncologici

** tempistiche riferite a tutti i farmaci

Fonti: EFPIA, FAVO, CERM (su dati Farindustria), Farindustria.

5. L’accesso dei farmaci biotecnologici ai PTR.

Il tema dell’accesso dei farmaci biotecnologici nei PTR è di particolare importanza viste le peculiarità di questi farmaci sia in termini di spesa per il servizio sanitario che per la rilevanza delle patologie per cui costituiscono trattamento. Al fine di verificare eventuali disparità inter-regionali sono stati presi in considerazione i farmaci biotecnologici oggetto di analisi nella Parte I.

appartenenti alle seguenti categorie: (1) farmaci orfani²⁵; (2) farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA²⁶; (3) farmaci antitumorali ad alto costo approvati da AIFA prima del 2010, così come indicati già in Gori et al. (2010) e ulteriormente aggiornati da FAVO. Occorre notare che tutti i farmaci biotecnologici dell'elenco al punto (3) sono anche inseriti nei registri di monitoraggio AIFA. Alcuni di questi farmaci compaiono in più di una lista, come indicato in Tabella 2. L'esigenza di controllo della spesa sanitaria a livello locale rende critico l'inserimento dei nuovi farmaci antitumorali ad alto costo; d'altra parte il tema delle differenze interregionali di accesso a questi trattamenti è particolarmente sentito dai cittadini, data la gravità delle patologie coinvolte (AIOM, 2010). Secondo Russo et al (2010), il monitoraggio AIFA facilita l'accesso in PTR dei farmaci oncologici, mentre la designazione di *farmaco orfano* sembra non essere una variabile predittiva dell'accesso.

I farmaci considerati (in totale 33) rappresentano circa il 34% dei farmaci biotecnologici sul mercato e il 30% della spesa totale nel 2012.

Tabella 2 - Farmaci biotecnologici orfani, oncologici ad alto costo e sottoposti a monitoraggio da parte di AIFA per ATC

ATC	Molecola	Brand	Gruppo anatomico principale	Farmaci Orfani	Monitoraggio AIFA
A10BX07	liraglutide	Victoza®	A		x
A16AB03	agalsidasi alfa	Replagal®	A	x	
A16AB04	agalsidasi beta**	Fabrazyme®	A	x	
A16AB05	laronidasi	Aldurazyme®	A	x	
A16AB07	alglucosidasi alfa	Myozyme®	A	x	
A16AB08	galsulfasi	Naglazyme®	A	x	
A16AB09	idursulfasi	Elaprase®	A	x	x
A16AB10	velaglucerase alfa	Vpriv®	A	x	
B02BX04	romiplostim	Nplate®	B	x	x
H01AC03	mecasermina	Increlex®	H	x	
H01AX01	pegvisomant	Somavert®	H	x	
L01XC02	rituximab*	Mabthera®	L		x
L01XC03	trastuzumab*	Herceptin®	L		x
L01XC06	cetuximab*	Erbix®	L		x
L01XC07	bevacizumab*	Avastin®	L		x
L01XC08	panitumomab*	Vectibix®	L		x
L01XC09	catumaxomab	Removab®	L		x
L01XC10	ofatumumab	Arzerra®	L	x	x
L03AB03	interferone gamma-1b	Imukin®	L		x
L04AA23	natalizumab	Tysabri®	L		x

²⁵Orphanet. *Elenco dei farmaci orfani in Europa, 2012*: l'elenco contiene tutti i prodotti medicinali autorizzati all'immissione in commercio in EU che hanno ottenuto designazione orfana.

²⁶Agenzia Italiana del Farmaco. *Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio*. <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>, ultimo accesso a dicembre 2012

L04AA24	abatacept	Orencia®	L		x
L04AA25	eculizumab	Soliris®	L	x	x
L04AB05	certolizumab pegol	Cimzia®	L		x
L04AB06	golimumab	Simponi®	L		x
L04AC05	ustekinumab	Stelara® ⁷	L		x
L04AC07	tocilizumab	Roactemra®	L		x
L04AC08	canakinumab	Ilaris®	L	x	x
M05BX04	denosumab	Prolia®	M		x
R03DX05	omalizumab	Xolair®	R		x
S01LA03	pegaptanib sodico	Macugen®	S		x
S01LA04	ranibizumab	Lucentis®	S		x
V03AF08	palifermin	Kepivance® ⁷	V		x
V10XX02	ibritumomab tiuxetan	Zevalin®	V		x

* Farmaci inclusi anche nella lista AIOM/FAVO.

** ha completato i 10 anni di market exclusivity

Gruppo anatomico principale: A: tratto alimentare e metabolismo. B: sangue e organi eritropoietici. H preparazioni ormonali sistemiche (esclusi ormoni sessuali e insulina). L: antineoplastici e immunomodulatori. M apparato muscolo scheletrico. R: apparato respiratorio. S: organi sensori. V: vari.

Nota: L'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio Aifa si basa sui farmaci riportati sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/> prima dell'avviamento del nuovo Sistema Informativo AIFA risalente al 1 gennaio 2013.

E' stata quindi esaminata la situazione di ciascun farmaco rispetto ai PTR, allo scopo di evidenziarne la presenza, assenza o eventuale restrizione all'uso a carico del SSR. La Tabella 3 riporta l'elenco e la data di aggiornamento dei prontuari terapeutici considerati.

Tabella 3 - Prontuari terapeutici regionali aggiornati a maggio 2013

Regione	Ultima pubblicazione	Ultimo aggiornamento*
Abruzzo	11 gennaio 2013	
Basilicata	22 ottobre 2008	
Calabria	11 aprile 2012	
Campania	8 ottobre 2010	7 giugno 2012
Emilia Romagna	19 giugno 2013	
Lazio	dicembre 2010	30 luglio 2012
Liguria	30 giugno 2008	24 maggio 2013
Marche	2 agosto 2010	
Molise	27 dicembre 2012	28 maggio 2013
Piemonte	13 marzo 2013	
Puglia	20 settembre 2012	
Sardegna	maggio 2013	
Sicilia	23 novembre 2012	10 giugno 2013
Trento	dicembre 2009	
Umbria	ND	
Valle d'Aosta	1 febbraio 2013	
Veneto	19 aprile 2012	18 giugno 2013 (abolizione)

* Gli aggiornamenti si riferiscono ai documenti reperibili online

La **Tabella 4** riassume i risultati dell'analisi effettuata sui 33 farmaci sopraelencati, evidenziando la presenza o assenza di ciascun farmaco all'interno dei diversi prontuari e riportando la data di approvazione dell'AIC.

Tabella 4 - Inserimento dei farmaci considerati nei PTR

Regione	Aggiornamento PTR (mese/anno)	abatacept - Orencia®	agalsidasi alfa - Replagal®	agalsidasi beta - Fabrazyme®	alglucosidasi alfa - Myozyme®	bevacizumab - Avastin®	canakinumab - Ilaris®	catumaxumab - Removab®	certolizumab pegol® - Cimzia®	cetuximab - Erbitux®	denosumab - Prolia®	eculizumab - Soliris®	galsulfasi - Naglazyme®	golimumab - Simponi®	ibritumomab tiuxetan - Zevalin®	idursulfasi - Elaprase®	interferone gamma-1b - Imukin®	laronidasi - Aldurazyme®
Anno AIC*		2007	2001	2001	2006	2005	2009	2009	2009	2004	2010	2007	2006	2009	2004	2007	1992	2003
<i>Nord</i>																		
Emilia R	6/13	x	x	x	RMP	x	x		x	RMP	x			x	RMP		x	x
Liguria	5/13	x				x	x			x		x		x	x			
Piemonte	3/13	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
Trento	12/09			x	x	x				x								
Valle d'Aosta	2/13	x				x				x								
Veneto	4/12 ²⁷	x	RMP	RMP	RMP	RMP	x		x	x	x			x		x		x
<i>Centro</i>																		
Abruzzo	1/13	x	RMP	RMP	RMP	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lazio	7/12	x				x	x		x	x				x		x		
Marche	8/10	RMP	x	x	x	x				x					x		x	
<i>Sud e isole</i>																		
Basilicata	10/08	x				x				x	x				x			
Calabria	4/12	x	x	x	x	x			x	x		x	x	x	x	x	x	x
Molise	5/13	x				RMP	x		x	RMP		x		x	x		x	
Puglia	9/12	x	x	x	RMP	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x
Sardegna	5/13	RMP	x	x	x	x			RMP	x	x			RMP		x	x	x
Sicilia	6/13	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x		x	x
N. di Regioni		14	9	10	10	15	7	2	10	15	8	7	4	11	10	6	8	8
% Regioni		93%	60%	67%	67%	100%	47%	13%	67%	100%	53%	47%	27%	73%	67%	40%	53%	53%

²⁷ In base a quanto specificato dalla DGR 952 del 18/06/13 il PTOR è venuto meno.

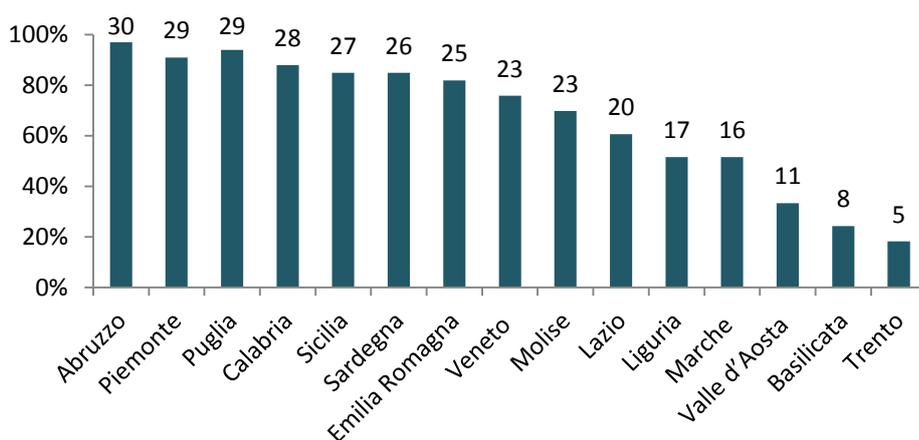
Regione	liraglutide - Victoza®	mecasermina - Increlex®	natalizumab - Tysabri®	ofatumumab - Arzerra®	omalizumab - Xolair®	palifermin - Kevivance®	panitumumab- Vectibix®	pegaptanib sodico - Macugen®	pegvisomant - Somavert®	ranibizumab - Lucentis®	rituximab - Mabthera®	romiplostim - Nplate®	tocilizumab - Roactemra®	trastuzumab - Herceptin®	ustekinumab- Stelara®	velaglucerasse alfa- Vpriv®	N. farmaci (n=33)	% farmaci
Anno AIC*	2009	2007	2006	2010	2005	2005	2007	2006	2002	2007	1998	2009	2009	2000	2009	2010		
Nord																		
Emilia R	x		x	x	x	RMP		x	x	x	RMP	x	x	x	x	x	27	82%
Liguria	x		x	x			x	x		x	x		x	x	x		17	52%
Piemonte	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		30	91%
Trento											x			x			6	18%
Valle d'Aosta	x		x				x	x		x	x			x	x		11	33%
Veneto	x		RMP		x	RMP		x	x	x	x	x	x	x	x	x	25	76%
Centro																		
Abruzzo	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	32	97%
Lazio	x	x	x	x	x		x	x		x	x	x	x	x	x		20	61%
Marche			x		x		x	x	x	x	x	x		x			17	52%
Sud e isole																		
Basilicata					x						x			x			8	24%
Calabria	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		29	88%
Molise	x	x	x	RMP	x		RMP	x	x	x	RMP	x	x	x	x		23	70%
Puglia	x	x	x	x	RMP	RMP	x	x	RMP	RMP	x	x	RMP	x	x	x	31	94%
Sardegna	x	x	x	x	RMP	x	x	x	x	x	x	x	RMP	x	x	x	28	85%
Sicilia	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x		28	85%
N. di Regioni	12	8	13	10	12	7	11	13	10	13	15	11	11	15	12	5		
% di Regioni	80%	53%	87%	67%	80%	47%	73%	87%	67%	87%	100%	73%	73%	100%	80%	33%		

RMP= Richiesta motivata personalizzata

* Fonte: www.torrimedicina.it. Se l'impresa farmaceutica ha registrato il farmaco con la procedura europea la data si riferisce all'autorizzazione dell'EMA. Se invece il produttore ha registrato il farmaco attraverso la procedura nazionale, la data indicata è quella di immissione in Italia da parte di AIFA.

L'analisi rivela una certa eterogeneità inter-regionale: la Regione Abruzzo include nel PTR 32 dei 33 farmaci analizzati (97%), mentre la Provincia Autonoma di Trento, all'altro estremo, ne ha incluso solo il 18% (Figura 3). Occorre sottolineare, tuttavia, che il prontuario disponibile sul sito istituzionale della PA di Trento risale al 2009 e dieci farmaci hanno ottenuto la AIC nel 2009 e 2010 (non potrebbero essere quindi inclusi per definizione).

Figura 3 - Numero di farmaci inseriti nel PTR per Regione.



Numero totale di molecole considerate (n=33)

Nota: La Regione Campania non è rappresentata nel grafico dal momento che essa riserva alle Aziende, attraverso i PTO, la facoltà di stabilire quali farmaci oncologici (gruppo anatomico principale L) siano consentiti all'interno delle strutture e sul territorio (Delibera della Giunta Regionale, n. 665/201)

Per quanto concerne invece le molecole, la loro presenza nei PTR varia dal 13% (catumaxomab - Removab®) al 100% per bevacizumab (Avastin®), cetuximab (Erbix®), rituximab (Mabthera®), trastuzumab (Herceptin®).

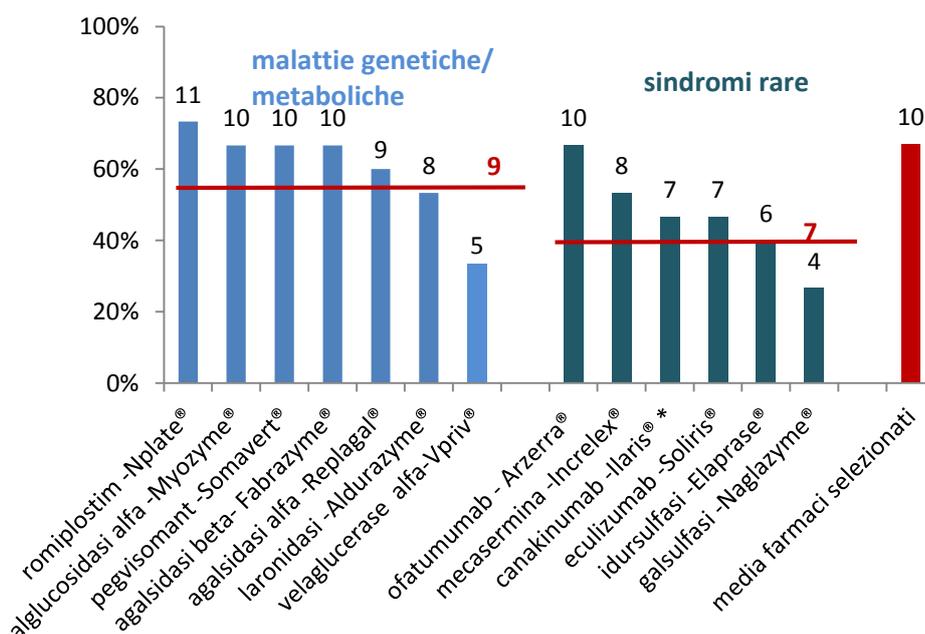
La presenza in pochi PTR dei farmaci catumaxomab - Removab® e galsulfasi -Naglazyme® (25%) non dipende dal fatto che siano stati recentemente introdotti sul mercato: le AIC dei due farmaci risalgono rispettivamente al 2009 e al 2006. Removab® è anche un farmaco soggetto a monitoraggio da parte di AIFA, il cui registro è aperto dall'ottobre 2011²⁸. Naglazyme® condivide invece con gli altri farmaci orfani una minore presenza nei PTR.

Se si osserva la situazione dei farmaci orfani, infatti, nessuno è attualmente presente in più di 11 PTR (Figura 4). Tale risultato non è coerente con quanto evidenziato da Russo e colleghi (2010), i quali, con riferimento ai farmaci oncologici, non avevano rilevato lo *status* di orfano come fattore predittivo del mancato o ritardato accesso. Peraltro la nostra analisi mostra come siano proprio i

²⁸ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nuovi-registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio-04062013-0>

farmaci con indicazioni di nicchia in campo oncologico a mostrare una minore presenza nei PTR. E' possibile che tale fenomeno derivi dal fatto che comunque tali farmaci vengano resi disponibili, indipendentemente dall'inclusione nei PTR, essendo rivolti a pochi pazienti per i quali la richiesta da parte del clinico sarebbe per definizione motivata. Questa ipotesi potrebbe essere verificata avendo a disposizione stime precise sulla popolazione eleggibile a questi trattamenti.

Figura 4 - Presenza in PTR di farmaci orfani, distinti tra farmaci per malattie genetico-metaboliche e sindromi rare

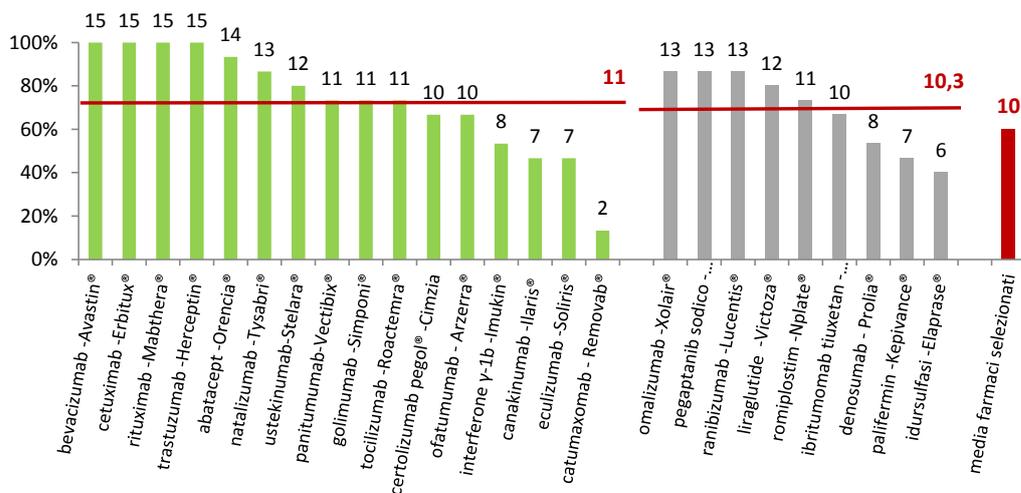


Note: Le linee indicano il numero medio di registri in cui è presente lo specifico sottogruppo di farmaci
La colonna "media farmaci selezionati" mostra invece il numero medio di registri (10) per l'intero campione di 33 farmaci biotecnologici considerati

*Canakinumab-Ilaris® ha ottenuto la designazione orfana il 20 marzo 2007. In seguito alla richiesta del titolare dell'AIC, il farmaco è stato rimosso dal Registro Comunitario dei Farmaci Orfani. Cf "Elenco dei farmaci orfani in Europa con autorizzazione all'immissione in commercio europea senza designazione orfana europea precedente".

In media i farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA (**Figura 6**) sono presenti in più PTR rispetto a tutti i farmaci selezionati. I farmaci appartenenti al gruppo anatomico L, molti dei quali antitumorali, monitorati per primi attraverso il registro Onco AIFA sono le molecole con la numerosità di presenza in PTR più elevata (**Figura 5**). Il monitoraggio è spesso associato ad accordi di rimborso condizionato che, come sopra specificato, rappresentano un importante fattore predittivo dell'accesso a livello territoriale (Russo, 2010). Se si considerano i farmaci antitumorali ad alto costo considerati negli studi di AIOM e FAVO (**Figura 6**), si osserva la loro presenza di fatto in tutti i PTR, ad eccezione di panitumumab (anticorpo monoclonale; indicato per il tumore al colon-retto in fase avanzata - AIC nel 2007), che è presente solo nel 73% dei PTR.

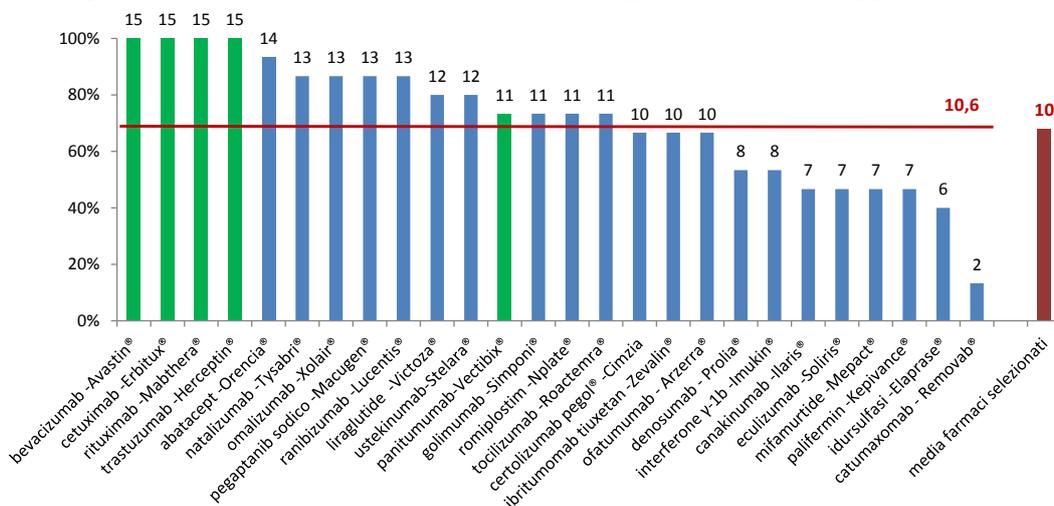
Figura 5 - Presenza nei PTR dei farmaci monitorati da AIFA (antineoplastici e immunomodulatori ed altri gruppi anatomici)



Nota: in verde sono segnalati i farmaci appartenenti al gruppo anatomico L (antineoplastici e immunomodulatori); in grigio sono segnalate le altre terapie

Le linee indicano il numero medio di registri in cui è presente lo specifico sottogruppo di farmaci; la colonna “media farmaci selezionati” mostra invece il numero medio di registri (10) per l’intero campione di 33 farmaci biotecnologici considerati

Figura 6 - Presenza nei PTR dei farmaci monitorati da AIFA (farmaci inseriti nella lista degli oncologici AIOM/FAVO ed altri farmaci sottoposti a monitoraggio)



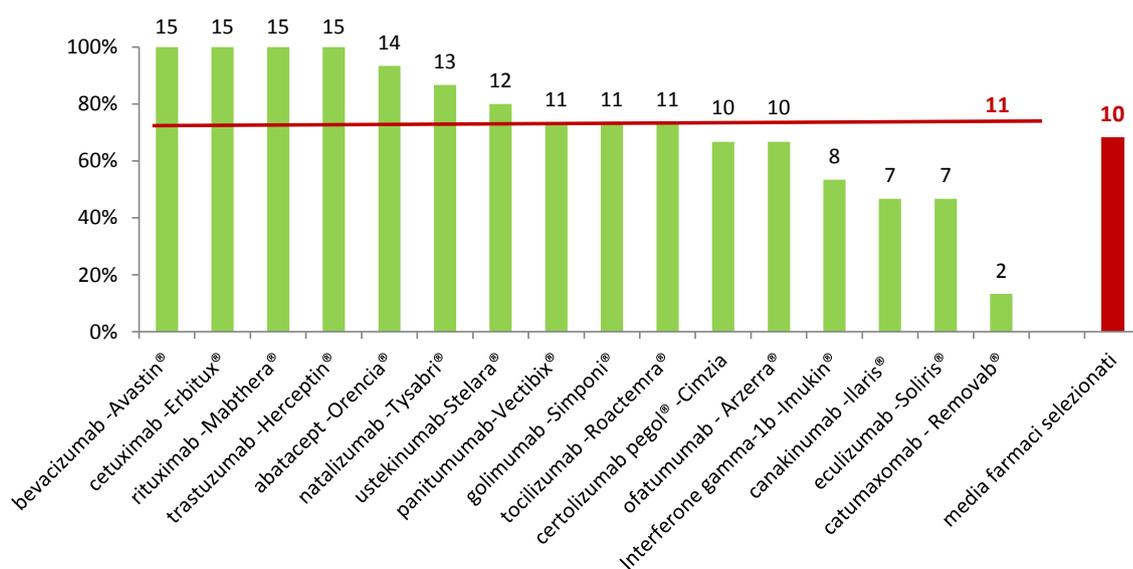
Nota: in verde sono segnalati i farmaci appartenenti alla lista AIOM/FAVO.

Le linee indicano il numero medio di registri in cui è presente lo specifico sottogruppo di farmaci; la colonna “media farmaci selezionati” mostra invece il numero medio di registri (10) per l’intero campione di 33 farmaci biotecnologici considerati

In generale, i farmaci antineoplastici e immunomodulatori evidenziano una maggiore presenza nei PTR rispetto alla media dei farmaci presi in considerazione (Figura 7). Tale risultato è in parte da attribuire alla gravità delle relative indicazioni terapeutiche (molti di questi farmaci sono antitumorali) in parte alla circostanza che molti di tali farmaci sono soggetti ad accordi di rimborso

condizionato, che (Russo et al,2010) rappresentano un importante fattore predittivo di accesso. E' anche possibile che la maggiore sensibilità ai farmaci antitumorali e immunomodulatori, generata dal forte attivismo delle società scientifiche e delle associazioni di pazienti di riferimento, abbia aumentato la pressione per l'accesso di queste sostanze.

Figura 7 - Presenza nei PTR dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori



Nota: Le linee indicano il numero medio di registri in cui è presente lo specifico sottogruppo di farmaci; la colonna “media farmaci selezionati” mostra invece il numero medio di registri (10) per l'intero campione di 33 farmaci biotecnologici considerati.

Uno dei fattori potenzialmente confondenti di tale analisi è rappresentato dalla data di AIC. Le nostre analisi non evidenziano una correlazione tra la data della AIC e la presenza nei PTR. Questo implica che, almeno nel lungo periodo, la variabile “tempo” non è determinante rispetto alla presenza di un farmaco in PTR. Si può quindi affermare che, se nel breve periodo il fattore tempo possa essere un fattore che influenza i tempi di accesso, esiste un vero processo di selezione dei farmaci basato su criteri stabiliti dalle Commissioni terapeutiche regionali, che va oltre la semplice “lista di attesa”.

La Tabella 5 sintetizza i risultati dei precedenti grafici: la media di accesso tra i farmaci biotecnologici monitorati è di 11 PTR, mentre la media dei farmaci non monitorati (tra i farmaci orfani e antitumorali selezionati) è di 8. I farmaci non orfani sono più presenti in media all'interno dei PTR rispetto ai farmaci che hanno ricevuto lo *status* di farmaco orfano. Si nota infine una maggior presenza dei farmaci antitumorali ad alto costo presenti nella lista stilata da AIOM nel 2010 e aggiornata da FAVO rispetto ai farmaci non inclusi in tale lista.

Tabella 5 - Presenza nei PTR per categoria di farmaco

Numero medio di PTR in cui i farmaci sono presenti	
Farmaci soggetti a monitoraggio AIFA	11
Farmaci non soggetti a monitoraggio AIFA	8
Farmaci orfani	8
Farmaci non orfani	11
Farmaci inclusi nella lista AIOM	14
Farmaci non inclusi nella lista AIOM	9

6. Conclusioni

L'analisi mostra una certa eterogeneità nell'accesso di specifiche categorie di farmaci ai PTR. Nello specifico, i farmaci monitorati da AIFA e i farmaci inclusi nella lista AIOM risultano avere un maggiore accesso nei PTR, mentre lo *status* di farmaco orfano non sembra avere un impatto preferenziale rispetto all'accesso nei PTR.

Il tema della rivalutazione dei farmaci a livello locale (e, in particolare, regionale) rimane e rimarrà in futuro particolarmente delicato. Da una parte, tale rivalutazione pone dei quesiti di equità nell'accesso laddove le condizioni di opportunità di rimborso sono state già negoziate a livello centrale. Dall'altra, si pone il problema della coerenza tra risorse disponibili a livello regionale e disponibilità di nuovi farmaci, anche in un contesto (quello regionale) dove l'impatto economico di un farmaco dovrebbe essere valutato nella prospettiva del SSR.

Si osserva, infine, che in futuro potrebbero essere proprio le Regioni a effettuare una prima valutazione dei farmaci. Secondo l'articolo 12 comma 5 della Legge 189/2012, dal novembre 2012 "*i medicinali ... sono automaticamente collocati in apposita sezione, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, della classe C ...successivamente denominata C(nn)*", nelle more della presentazione, da parte dell'azienda interessata, di un'eventuale domanda di diversa classificazione ai sensi della citata disposizione legislativa". Di fatto quindi si sta aprendo lo spazio per la negoziazione di condizioni di accesso regionale a carico del SSR prima della negoziazione di prezzo e rimborso a livello nazionale. Il provvedimento citato non ha effetto sui farmaci oggetto di analisi in questo report, introdotti prima dell'entrata in vigore della legge, ma avrà sicuramente un impatto in termini prospettici sull'accesso futuro ai farmaci, in particolare in termini di equità territoriale (accedono ai farmaci i pazienti che risiedono in Regioni che hanno stipulato accordi per

la copertura pubblica della relativa spesa) e di reddito (in assenza di accordi, potranno accedere a tali farmaci i pazienti che possono permettersi la relativa spesa).

Allegato 3 - Contenuti della scheda di valutazione di un nuovo farmaco, Regione Veneto

- a. Informazioni generali: inquadramento del prodotto in termini, ad esempio, di nome commerciale, principio attivo, classificazione, confezioni disponibili, prezzi, stati registrativi, indicazioni etc.
- b. Inquadramento della patologia: cenni di epidemiologia ed inquadramento.
- c. Linee guida di trattamento esistenti: sintesi delle principali linee guida nella patologia oggetto di valutazione, considerando linee guida nazionali ed internazionali, di società scientifiche e di istituzioni.
- d. Trattamenti alternativi: enunciazione dei trattamenti oggi disponibili per trattare la patologia oggetto di studio, le loro principali caratteristiche farmacologiche e cliniche, e le evidenze di efficacia e sicurezza a supporto del loro utilizzo.
- e. Caratteristiche del prodotto: breve descrizione della classe farmacologica e del meccanismo d'azione, eventuali differenze/peculiarità a livello farmacodinamico e/o farmacocinetico con i composti appartenenti alla stessa classe; dose e modalità di somministrazione, eventuali accorgimenti di dosaggio in sottogruppi di pazienti.
- f. Dati di efficacia: riassunto di dati di efficacia derivanti dagli studi registrativi e dai principali ulteriori studi clinici. Gli studi vengono riportati sinotticamente in formato tabellare. Nel testo vengono commentate quelle caratteristiche degli studi sulle quali si vuole porre l'accento, in quanto non riportate in tabella, ma importanti per formulare un giudizio complessivo sullo studio stesso.
- g. Dati di sicurezza: riassunto di dati di sicurezza derivanti dagli studi registrativi e dai principali ulteriori studi clinici. Informazioni su eventuali *dear doctor letters* emanate da autorità regolatorie (EMA, FDA, AIFA).
- h. Valutazione di qualità degli studi: per ogni studio clinico analizzato nella sezione f) viene calcolato lo score Jadad. Tale punteggio si basa sul presupposto che i tre elementi principali che devono essere riportati per avere maggiori garanzie sulla buona qualità di uno studio clinico siano la randomizzazione, la condizione di doppia cecità e la gestione dei drop-out.
- i. Indicazione studi in corso: vengono riportati gli studi in corso con il prodotto per la stessa patologia oggetto della scheda di valutazione secondo uno schema predefinito, consultando i principali registri di trials.
- j. Altri report di HTA: contiene gli elementi principali, soprattutto in termini di decisione sanitaria ed il profilo economico, di eventuali report di HTA già pubblicati da altri gruppi internazionali. Le eventuali analisi economiche vengono anche tabulate nella tabella prevista al punto l.
- k. Valutazione della innovatività: il grado di innovazione dei nuovi farmaci viene stabilito a giudizio UVEF utilizzando l'algoritmo approvato dalla CTS, che si basa sulla disponibilità di trattamenti preesistenti e l'entità dell'effetto terapeutico.
- l. Analisi economiche: riassunto degli studi farmacoeconomici condotti (cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit, cost minimization), pubblicati in full text, come abstract, o rilevati all'interno di altri report di HTA. Gli studi vengono riportati sinotticamente in formato tabellare e commentati nel testo.
- m. Popolazione target: per i nuovi farmaci che possono comportare un potenziale aumento di budget a livello regionale, viene quantificato il numero di pazienti potenzialmente eleggibili al nuovo trattamento nella Regione Veneto e sul territorio nazionale, al fine di calcolare l'impatto sul budget regionale.
- n. Analisi dei costi ed impatto organizzativo (costi delle alternative, potenziale impatto di budget etc): viene inizialmente effettuata una analisi dei soli costi della terapia farmacologica vs. il comparator. Viene quindi analizzato il percorso gestionale delle alternative. Sulla base della popolazione target e dei diversi scenari ipotizzati sulla penetrazione della nuova tecnologia sulla pratica medica, viene effettuata una budget impact analysis dei costi dei costi diretti sanitari delle alternative con la prospettiva del SSR
- o. Rapporto costo-efficacia: ove disponibile un dato forte di outcome vs. il gold standard, viene calcolato il rapporto costo-efficacia.
- p. Place in therapy: ruolo del farmaco rispetto al quadro terapeutico di riferimento.
- q. Fonti di informazione: fonti bibliografiche consultate.

Bibliografia

- Agenzia Italiana del Farmaco, 2012. AIFA criteri di valutazione [online]. <<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/criteri-di-valutazione>> [Data di accesso: maggio 2013]
- Agenzia Italiana del Farmaco, 2012. AIFA farmaci monitorati [online]. <<http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>> [Data di accesso: maggio 2013]
- Agenzia Italiana del Farmaco, 2013. Algoritmi per la valutazione dell'innovatività terapeutica [online] . <<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/algoritmi-la-valutazione-dell%25E2%2580%2599innovativit%25C3%25A0-terapeutica>> [Data di accesso: maggio 2013]
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2010. Patients W.A.I.T. report [online] . <<http://www.efpia.org/>> [Data di accesso: Maggio 2013]
- Farindustria, 2012. Indicatori farmaceutici- Evoluzione del settore farmaceutico. [online] <http://www.farindustria.it/Farindustria/html/indicatori_farmace.asp?anno=2012&menu2expanded=eITwo> [Data di accesso: Maggio 2013]
- Federazione Italiana Associazioni di Volontariato in Oncologia, Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, 2012. 4° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. [online] <<http://www.favo.it/quarto-rapporto.html>> [Data di accesso: Maggio 2013]
- Gori A, S., Maio, M. Di, Pinto, C., Venturini, M., Alabiso, C. O., Baldini, E., Barbato, E., et al. Tempi di accesso ai nuovi farmaci oncologici : analisi delle differenze tra le varie regioni, 2010. Associazione Italiana di Oncologia Medica
- Orphanet, 2012. Elenchi dei farmaci orfani in Europa.
- Pammolli F, Integlia D, 2009. I Farmaci Ospedalieri tra Europa, Stato, Regioni e cittadini. Quaderno CERM 2009 n. 1
- Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G, 2010. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Annals of Oncology* 2010; (21) (10): 2081-7.
- Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, 2012. Report Gennaio 2012 Commissioni terapeutiche e prontoari regionali, di area vasta e locali [online].<http://www.sifoweb.it/attivita_scientifica/pdf/progetti/Report-Osservatorio.pdf> [Data di accesso: Maggio 2013]

II.2.2 Forme di finanziamento extra-tariffa DRG dei farmaci biotecnologici

Fee-for-service has been introduced in 1994 for inpatient and outpatient services. DRGs have been used to classify and reimburse inpatient services. Treatments with biotechnological drugs (and particularly anti-cancer drugs) are so expensive and different among patients, that applying fee-for-service to inpatient or outpatient services where biotech drugs are used looked not appropriate. Hence, many regions have adopted a retrospective payment system of drug costs and relied on a specific information flow named “F file”. The F File was originally introduced to (i) financially compensate interregional patients mobility, should the host region have offered drugs neither included into DRG-based fees nor in outpatient fees (e.g. drugs distributed to patients at the moment of discharge from the hospital) and (ii) allow local health authorities to manage the reimbursement for drugs administered to their residents by other health authorities inside the same region.

The objective of this section is to provide an overview on the use of F File by regions. Despite a huge variability across regions, F File has rapidly become a tool to monitor the prescription of new expensive drugs and, in some regions, to define in advance each hospital’s budget for drugs registered on F-File. It is yet to assess whether these different uses of the F file and reimbursement regimes for drugs monitored through this information flow have had an impact on the prescribing behavior.

1. Introduzione

Il flusso F (o File F) rappresenta uno strumento rilevante nell’ambito delle politiche sui farmaci biotecnologici. Attraverso questo flusso è infatti compensata non solo la spesa associata ai farmaci a somministrazione diretta erogati in mobilità sanitaria inter-regionale (Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome, 2012), ma anche quella per una serie di farmaci innovativi e/o ad alto costo che hanno la potenzialità di impattare fortemente il sistema sanitario; ad esempio questi farmaci non sono compensati dalle tariffe correnti (DRG) o inducono costi molto variabili tra paziente e paziente, generando una difficile compensazione per tramite di tariffa. Tali prodotti risultano infatti incoerenti con una logica di remunerazione a tariffa di prestazioni facilmente classificabili in gruppi omogenei per livello di costo, quindi a DRG. I farmaci biotecnologici, soprattutto per il trattamento dei tumori e delle malattie auto-immuni, rappresentano

una buona parte di quest'ultima categoria. Di conseguenza il funzionamento del File F è di rilevanza per il governo dei farmaci biotecnologici.

L'uso del File F come strumento di finanziamento retrospettivo dei costi dei farmaci è relativamente recente. In origine il File F rappresentava (e rappresenta tuttora) essenzialmente uno strumento di compensazione della mobilità inter-regionale ed interaziendale all'interno della stessa regione, insieme ad altri flussi informativi (Tabella 1).

Tabella 1 - Flussi di compensazione della mobilità sanitaria

Flusso	Descrizione
Flusso A	Ricoveri ospedalieri e day hospital
Flusso B	Medicina generale
Flusso C	Specialistica ambulatoriale
Flusso D	Farmaceutica
Flusso E	Cure termali
Flusso F	Somministrazione diretta di farmaci
Flusso G	Trasporti con ambulanza ed elisoccorso

Fonte: Testo Unico per la compensazione della mobilità sanitaria 2012

2. Obiettivi, fonti e metodi

Obiettivo del presente capitolo è fornire: (i) un inquadramento del File F nel sistema di flussi informativi di compensazione della mobilità sanitaria inter-regionale in Italia; (ii) un quadro dell'evoluzione del ruolo del File F oltre a quanto stabilito dal Testo Unico (TU) sulla mobilità sanitaria; (iv) una mappatura sistematica dei provvedimenti regionali in tema di File F, al fine di evidenziare le differenze regionali in termini di *setting* assistenziali, elenchi di farmaci e politiche di rimborso.

Il capitolo è così strutturato: nel paragrafo successivo viene fornito un quadro della mobilità sanitaria, del ruolo del File F nella compensazione inter-regionale e delle caratteristiche dei farmaci rimborsati. E' poi proposto un confronto internazionale delle politiche di governo dei farmaci utilizzati in ambito ospedaliero (paragrafo 4). Nel paragrafo 5 viene effettuata un'analisi comparativa dell'uso del File F a livello regionale e degli utilizzi innovativi del File F, dalla compensazione infra-regionale al monitoraggio della spesa. Infine, nell'ultimo paragrafo, vengono tratte alcune conclusioni riflessive sul ruolo del File F come strumento di compensazione e gestione dei farmaci ad alto costo, in particolare di natura biotecnologica.

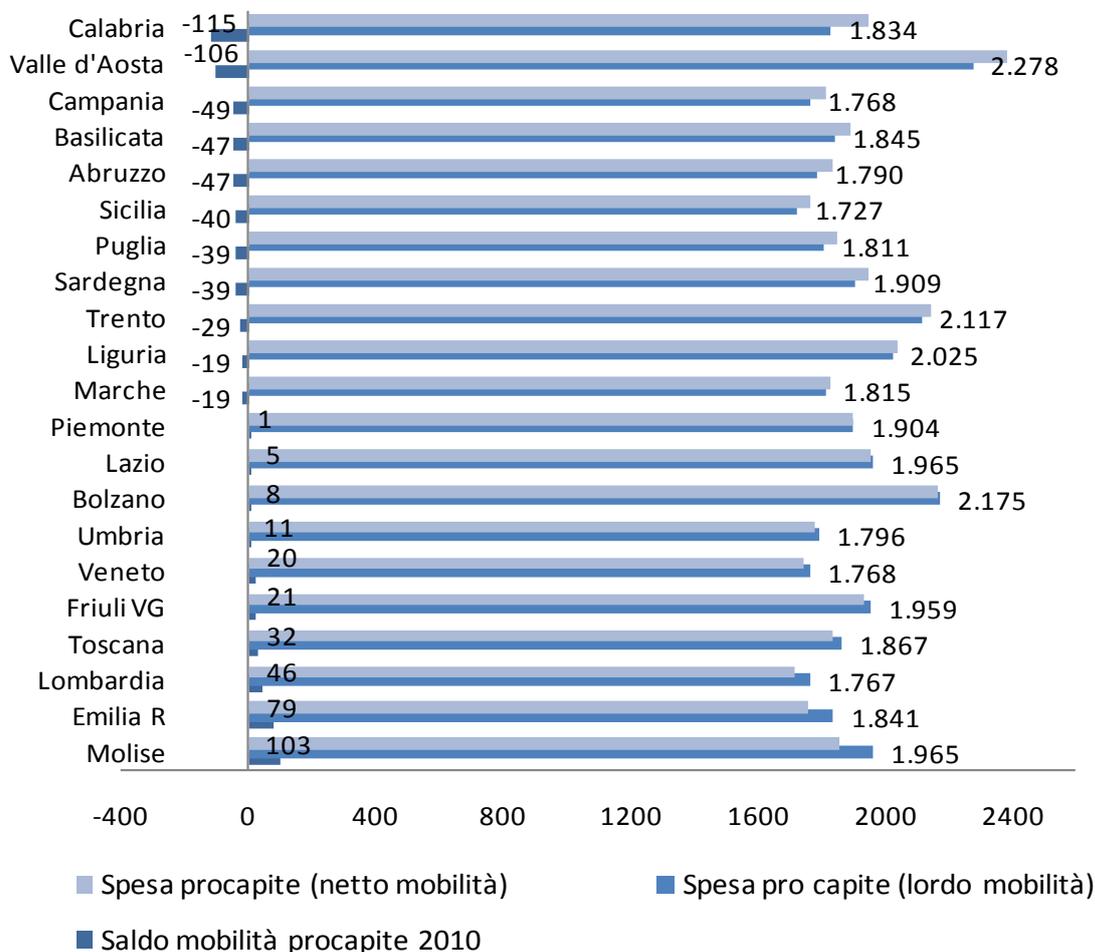
Per quanto riguarda le fonti utilizzate, l'analisi della mobilità sanitaria (paragrafo 3) si è avvalsa principalmente della normativa vigente del Testo Unico, oltre a diversi report e articoli sul tema della mobilità sanitaria. L'analisi comparativa (paragrafo 4) sulle politiche farmaceutiche in Unione Europea è basata su uno studio condotto dall'Osservatorio Farmaci del Cergas Bocconi per conto di Farindustria (Jommi et al, 2011), mentre il paragrafo 5 analizza i singoli provvedimenti regionali.

3. La mobilità sanitaria e il File F

Il fenomeno della mobilità sanitaria viene definito come lo spostamento di pazienti in aree diverse da quella di residenza, al fine di accedere a determinati servizi sanitari (Glinos & Baeten, 2006). Dal punto di vista finanziario, tale flusso si manifesta in un aumento delle risorse in entrata per le Regioni che si trovano ad erogare prestazioni ai cittadini non residenti. Questo saldo di mobilità è reso necessario dalla presenza di un modello di finanziamento dei Servizi Sanitari Regionali basato sull'assegnazione delle risorse essenzialmente per quota capitaria e in cui le strutture sanitarie vengono finanziate con corrispettivi unitari per prestazione erogata. Esso infatti permette di compensare gli ambiti regionali dove sono stati sostenuti costi aggiuntivi per erogare prestazioni a non residenti, per i quali non è stato ricevuto il finanziamento per quota capitaria (Conferenza delle Regioni e Province Autonome, 2012). In Italia la mobilità passiva è valorizzata a circa 3,7 miliardi di euro (dato 2009), ovvero 3,4% della spesa sanitaria pubblica per la gestione corrente, valorizzata a 110,2 miliardi di euro nel 2009 (Agenas, 2012; OASI, 2012). La Figura 1 mostra l'entità della mobilità attiva e passiva nelle Regioni italiane.

Esiste inoltre un ulteriore livello di mobilità, quello infra-regionale tra Aziende Sanitarie Locali (ASL), che avviene con intensità maggiore nel caso di scorporo più rilevante dei presidi dalle ASL e modalità diverse a livello regionale, a seconda dei setting assistenziali e, quindi, delle modalità di rendicontazione delle prestazioni (Jommi, 2012).

Figura 1 - Spesa sanitaria pubblica procapite nei SSR per la gestione corrente al lordo e al netto della mobilità e saldo della mobilità inter-regionale procapite (2010)



Fonte: Elaborazioni OASI 2012 su dati Ministero dell'Economia e delle Finanze (Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese) 2011

In generale oltre il 50% della mobilità (53,3% per la mobilità attiva, 55,4% per la passiva) è di confine, ovvero avviene tra regioni limitrofe. Tuttavia il dato della media è *biased* verso il basso a causa della particolare situazione geografica della Sardegna (Tabella 2).

Tabella 2 - Mobilità attiva e passiva secondo i dati economici relativi al 2009 (mln di euro)

	Di confine			Non di confine			Di confine	
	Attiva	Passiva	Saldo	Attiva	Passiva	Saldo	Attiva	Passiva
Piemonte	145	193	-48	85	34	51	63,0%	85,0%
Valle d'Aosta	5	18	-13	4	7	-3	55,6%	72,0%
Lombardia	296	239	57	470	86	384	38,6%	73,5%
PA Bolzano	21	18	3	7	5	2	75,0%	78,3%
PA Trento	34	54	-20	11	8	3	75,6%	87,1%
Veneto	181	191	-10	123	14	109	59,5%	93,2%
Friuli VG	40	61	-21	47	3	44	46,0%	95,3%
Liguria	63	110	-47	74	67	7	46,0%	62,1%
Emilia R	288	184	104	275	26	249	51,2%	87,6%
Toscana	137	106	31	146	61	85	48,4%	63,5%
Umbria	73	61	12	21	25	-4	77,7%	70,9%
Marche	68	94	-26	35	41	-6	66,0%	69,6%
Lazio	206	175	31	184	99	85	52,8%	63,9%
Abruzzo	72	102	-30	28	58	-30	72,0%	63,8%
Molise	80	37	43	5	16	-11	94,1%	69,8%
Campania	47	192	-145	36	207	-171	56,6%	48,1%
Puglia	58	51	7	42	234	-192	58,0%	17,9%
Basilicata	49	45	4	4	46	-42	92,5%	49,5%
Calabria	10	34	-24	20	223	-203	33,3%	13,2%
Sicilia	27	7	20	28	255	-227	49,1%	2,7%
Sardegna	0	0	0	17	75	-58	0,0%	0,0%
Totale	1900	1972	-72	1662	1590	72	53,3%	55,4%

Fonte: Agenas "La mobilità sanitaria" Quaderno di Monitor n. 9, 2012.

Le prestazioni più rilevanti per la mobilità appartengono all'ambito ospedaliero (circa l'80% del totale della mobilità inter-regionale), mentre la somministrazione diretta dei farmaci equivale a circa il 4% (Agenas, 2012). Tuttavia tra il 2004 e il 2009, il trend di ricoveri in mobilità ha avuto una lieve flessione, mentre sono cresciute la specialistica ambulatoriale e la somministrazione diretta dei farmaci, rispettivamente del 3,3% e del 2,2% (Agenas, 2012).

Dopo le prime norme in tema di mobilità sanitaria inter-regionale promulgate dal Ministero della Salute tra il 1994 e il 1997 (note 100/scps/4.4583 del 23 marzo 1994, 100/scps/4.6593 del 9 maggio 1996 e 100/scps/4.344 spec. del 28 gennaio 1997), le Regioni sono intervenute per avviare un processo di sintesi di quanto fino ad allora affrontato a livello centrale. Tale processo ha portato ad un vero e proprio regolamento della compensazione, il Testo Unico del Sistema di Compensazione Sanitaria (2003), in cui sono esplicitate le prestazioni a compensazione e i flussi corrispondenti (Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome, 2012). Il Testo Unico organizza le prestazioni che sono compensate in mobilità in sette flussi, ciascuno riferito ad uno specifico ambito di erogazione²⁹.

²⁹ Cfr. Tabella 3.

Il Testo Unico si pone l'obiettivo di stabilire una procedura di compensazione uniforme a livello nazionale, definendo in maniera univoca quali prestazioni ne sono soggette e i meccanismi operativi attraverso cui avviene la compensazione (Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome, 2012). Come previsto dal Testo Unico (2012), in ottemperanza alla Legge 405/01 e alla determinazione AIFA n. 259/04, rientrano nella compensazione tramite File F tutti i farmaci in mobilità infra ed inter-regionale:

- dati al paziente al momento della dimissione o a seguito di una visita specialistica (primo ciclo di terapia);
- erogati a pazienti cronici o soggetti a controllo e/o presi in carico (PHT, piano terapeutico) per uso domiciliare;
- distribuiti dalle farmacie aperte al pubblico “per conto” delle aziende sanitarie, sulla base di accordi con le farmacie stesse;
- erogati per i pazienti in assistenza domiciliare;
- erogati in diversi setting assistenziali (residenze, semiresidenze, carceri);
- forniti ai sensi della Legge 648/96 in erogazione diretta (farmaci autorizzati all'estero ma non in Italia, farmaci sottoposti a sperimentazioni cliniche, farmaci in uso *off-label*).

In tempi più recenti il File F è stato modificato per includere anche farmaci distribuiti in ricovero o in regime ambulatoriale (senza la condizione specifica di essere erogati in mobilità) e quindi potenzialmente compensabili nell'ambito delle relative prestazioni tariffate. In particolare sono stati inclusi nel File F:

- fattori della coagulazione somministrati in regime di ricovero a pazienti emofilici o affetti da una malattia emorragica (si veda [Allegato 4](#));
- farmaci antitumorali ad alto costo specificati in elenco (si veda [Allegato 5](#)).

Possono essere compensati, quindi, in File F farmaci utilizzati durante un ricovero in day hospital (DH) per i DRG 409 (radioterapia), 410 (chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta) e DRG 492 (chemioterapia associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta), con un abbattimento della tariffa DRG pari al 90%. Questo significa che la tariffa per la prestazione si riduce del 90% ma che il farmaco usato (e monitorato mediante File F) verrà compensato interamente e a parte (o extra-tariffa) a prezzo di cessione al SSN mediante File F.

Nel caso di utilizzo dei farmaci in elenco in regime specialistico, le Regioni che hanno rimodulato la prestazione specialistica abbattano del 90% la tariffa e rendicontano il farmaco in File F. Le Regioni che non hanno rivisto la tariffa addebitano invece l'intera tariffa per la visita e il farmaco in

File F. Nell'ipotesi di utilizzo (sempre in assistenza specialistica) di farmaci non inclusi in elenco, le Regioni che hanno rimodulato la tariffa della prestazione, addebitano la tariffa piena senza addebitare il farmaco in file F (è già incluso nella tariffa rimodulata). Le Regioni che invece non hanno già rivisto la tariffa, addebitano la prestazione a tariffa piena e il farmaco è rendicontato in File F. A tal proposito si vedano le **Tabella 4 - Farmaci oncologici previsti dal Testo Unico remunerati in File F (in corsivo i farmaci biotecnologici)** e **Tabella 5 - Farmaci oncologici (non previsti dal Testo Unico) remunerati in File F** per gli elenchi di farmaci e la **Tabella 6** sulle diverse politiche regionali.

4. Le politiche di governo dei farmaci ospedalieri ad alto costo: un confronto internazionale

Tra le categorie di farmaci a somministrazione diretta rientrano i farmaci classificati in fascia H, ovvero farmaci rimborsati solo se utilizzati in ambito ospedaliero e per la maggior parte ad esclusivo uso ospedaliero. Come evidenziato sopra, in Italia la rendicontazione di questi farmaci è in genere compresa nella tariffa della prestazione erogata in ambito ospedaliero. Tuttavia, in alcuni casi, regolati dal Testo Unico per la compensazione della mobilità sanitaria, questi farmaci sono rendicontati extra-tariffa attraverso il File F. Inoltre (cfr. *infra*) alcune Regioni hanno previsto il rimborso retrospettivo di farmaci, sempre per tramite del File F, diversi da quelli elencati in Testo Unico

Una politica simile è riscontrata in Francia. Il sistema di finanziamento degli ospedali, basato nel passato su una logica di budget complessivo per le prestazioni erogate, è stato modificato dal 2004 con l'adozione di un modello di pagamento prospettico a tariffa per prestazione, in cui la classificazione delle prestazioni ospedaliere si caratterizza per un adattamento del modello DRG al sistema sanitario francese (GHS, Groupes Homogènes de Séjour). La compensazione di varie categorie di farmaci ad alto costo (tra cui antitumorali, farmaci orfani, emoderivati e alcuni farmaci biotecnologici contro le malattie autoimmuni), pari a circa il 30% del mercato farmaceutico ospedaliero, avviene in maniera retrospettiva ed extra-tariffa DRG (Jommi, 2011). Il prezzo di rimborso è il risultato di una negoziazione tra l'impresa titolare dell'AIC e il *Comité Économique des Produits de Santé* (CEPS). Circa il 30% di farmaci ospedalieri viene invece rimborsato attraverso il sistema tariffario (ed il prezzo dei farmaci è liberamente determinato dalle imprese), mentre il restante 40% è rappresentato da farmaci "rétrocession", utilizzati in ambito ambulatoriale, e rimborsati sempre extra-tariffa, ad un prezzo negoziato sempre tra il produttore e il CEPS. In

sostanza, quindi, il 70% dei farmaci viene rimborsato extra-tariffa applicata alle prestazioni ospedaliere.

Nel sistema sanitario tedesco, il finanziamento degli ospedali è stato modificato dal 2004 con l'adozione di un modello di pagamento prospettico a tariffa per prestazione, basato sul sistema DRG. Tali tariffe finanziano la spesa corrente, mentre per le spese di investimento sono previsti una programmazione e un finanziamento *ad hoc* da parte dello Stato federale e dei Länder. I prezzi di acquisto dei farmaci ospedalieri sono liberamente definiti dagli ospedali acquirenti, a partire dai prezzi di listino delle imprese e, a seguito della riforma Amnög del 2011, degli sconti negoziati a livello nazionale (basati sul beneficio incrementale valutato dalla Commissione Federale G-BA) e, eventualmente, regionale. Esiste poi una lista dei farmaci rimborsati dalle casse mutue al prezzo di cessione effettivo. L'importanza di questo gruppo di farmaci sulla spesa farmaceutica ospedaliera varia tra le diverse strutture. Nel caso degli ospedali universitari e ad alta specializzazione questa quota corrisponde a circa il 75% della spesa farmaceutica.

In Spagna la maggior parte delle Regioni, che decidono il sistema di finanziamento delle aziende ospedaliere, ha adottato una logica di finanziamento *block contract* (finanziamento complessivo per pacchetto di servizi erogati), in cui la tariffa per prestazione è già inclusa nel contratto di servizio.

Anche nel Regno Unito il finanziamento degli ospedali avviene attraverso i *block contract*, secondo logiche di *payment by result* e di definizione ex-ante di budget complessivi. Dunque una quota di farmaci ospedalieri viene compensata attraverso le tariffe, mentre alcuni farmaci ad alto costo (tra cui immunomodulatori, farmaci per HIV/AIDS, eritropoietine) sono finanziati retrospettivamente ed extra-tariffa.

In conclusione altri Paesi oltre all'Italia hanno adottato politiche di rimborso extra-tariffa DRG per alcuni farmaci a somministrazione ospedaliera e ambulatoriale. Queste politiche sono state per lo più adottate con l'avvento di farmaci di natura biotecnologica come gli anticorpi monoclonali per il trattamento antitumorale, spesso ad alto costo, ma soprattutto ad elevata variabilità di costo tra paziente e paziente e quindi non facilmente catturabili attraverso un sistema di finanziamento a tariffa per prestazione.

5. L'uso del File F a livello nazionale e regionale

Come evidenziato nel paragrafo 3, il Testo Unico riporta l'elenco dei farmaci oncologici che, a decorrere dal 2010, possono essere compensati attraverso il File F. Tra i farmaci ad alto costo

proposti dal TU per la remunerazione attraverso il File F, sette sono di natura biotecnologica e rappresentano circa il 7% dei farmaci biotecnologici (in termini di numerosità), mentre sei farmaci sono ottenuti per sintesi chimica. Circa il 77% dei farmaci dell'elenco del TU sono antitumorali approvati abbastanza recentemente (il primo, imatinib, nel 2001), mentre solo tre sono trattamenti chemioterapici tradizionali, di più lontana approvazione e già presenti sul mercato in forma generica. Il 69% dei farmaci riportati in TU è inoltre considerato *targeted therapy*, cioè “farmaci o altre sostanze che bloccano la crescita e la diffusione del tumore interferendo con specifiche molecole coinvolte nella crescita e avanzamento del tumore” secondo la definizione del National Cancer Institute³⁰.

Le Regioni selezionano all'interno di questo elenco i farmaci che intendono remunerare extra-tariffa a livello intra-regionale, con la possibilità di integrare l'elenco con altri farmaci (Tabella 3). Un'analisi ottenuta incrociando la lista dei farmaci oncologici ad alto costo proposta nel Testo Unico con le delibere regionali riferite alle modalità di compensazione di tali farmaci rivela una certa disomogenità inter-regionale (Tabella 4).

In 15 Regioni l'intero elenco proposto dal TU (13 farmaci) viene remunerato extra-tariffa, mentre in due casi (Lombardia e Friuli Venezia Giulia) sono 12 i farmaci inclusi; Emilia Romagna e Veneto includono rispettivamente 9 e 8 molecole, mentre la Calabria remunera extra-tariffa solo il trastuzumab.

Tabella 3 - Farmaci per i quali è prevista la compensazione retrospettiva sulla base del File F

	Classificazione per indicazione	Classificazione per tipologia farmaco	Targeted
Testo Unico			
trastuzumab -Herceptin®	ANG	B	X
alemtuzumab-Mabcampath®	ANG	B	X
bevacizumab -Avastin®	ANG	B	X
bortezomib-Velcade®	ANG	C	X
cetuximab -Erbix®	ANG	B	
docetaxel-Taxotere®	AT	C	
nelarabina-Atriance®	ANG	C	X
pemetrexed/cisplatino- Alimta®	AT	C	
rituximab -Mabthera®	ANG	B	X
ibritumomab tiuxetan - Zevalin®	ANG	B	X
oxaliplatino- Eloxatin®	AT	C	
panitumumab- Vectibix®	ANG	B	X
temsirolimus-Torisel®	ANG	C	X
Altri farmaci inseriti in File F dalle regioni			
anagrelide-Xagrid®	ANG	C	

³⁰ <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted>, ultimo accesso: giugno 2013

azacitidina-Vidaza®	AT	C	
bexarotene-Targretin®	ANG	C	X
carmustina-Gliadel®	AT	C	
clofarobina-Evoltra®	AT	C	
dasatinib-Sprycel®	ANG	C	X
doxorubicina- Caelyx®, Adriblastina®	AT	C	
erlotinib-Tarceva®	ANG	C	X
fotemustina-Muphoran®	AT	C	
fulvestran-Faslodex®	AT	C	
gemcitabina-Gemzar®	AT	C	
imatinib-Glivec®	ANG	C	X
irinotecan-Campto®	AT	C	
mitotano-Lysodren®	ANG	C	X
paclitaxel-Taxol®, Anzatax®, Paxene®	AT	C	
sorafenib-Nexavar®	ANG	C	X
sunitinib-Sutent®	ANG	C	X
topotecan-Hycamtin®	AT	C	
trabectedina-Yondelis®	AT	C	
vinorelbina-Navelbine®	AT	C	

ANG=Antitumorale nuova generazione; AT=antitumorale tradizionale

B= Farmaco biotecnologico; C= Farmaco chimico

Tabella 4 - Farmaci oncologici previsti dal Testo Unico remunerati in File F (in corsivo i farmaci biotecnologici)

	<i>TRASTUZUMAB</i>	<i>ALEMTUZUMAB</i>	<i>BEVACIZUMAB</i>	<i>BORTEZOMIB</i>	<i>CETUXIMAB</i>	<i>DOCETAXEL</i>	<i>NELARABINA</i>	<i>PEMETREXED</i>	<i>RITUXIMAB</i>	<i>IBRITUMOMAB</i>	<i>OXALIPLATINO</i>	<i>PANITUMUMAB</i>	<i>TEMSIROLIMUS</i>	N. molecole
Valle d'Aosta	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Piemonte	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Province di Trento e Bolzano	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Liguria	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Toscana	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Umbria	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Marche	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Lazio	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Abruzzo	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Molise	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Campania	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Basilicata	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Puglia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Sicilia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Sardegna	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
Lombardia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	12
Friuli VG	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	12
Emilia R	x	x	x	x	x	x			x	x	x			9

Veneto	x	x	x	x	x			x	x				x	8
Calabria	x													1
N. Regioni	20	19	19	19	19	18	17	18	19	17	17	17	17	

Fonte: elaborazione su provvedimenti regionali.

Sette Regioni hanno integrato l'elenco proposto nell'uso del File F a livello regionale, inserendo da uno (Lombardia) a dieci (Calabria) farmaci diversi da quelli previsti dal TU (Tabella 5). Le restanti Regioni si limitano invece a remunerare extra-tariffa solo i farmaci proposti dal TU.

Se consideriamo l'elenco dei farmaci non inclusi nel Testo Unico ma che alcune Regioni remunerano in File F, notiamo innanzitutto l'assenza di molecole biotecnologiche: i 20 farmaci sono infatti tutti di origine sintetica. Di questi il 60% è chemioterapico tradizionale, mentre il restante 40% è rappresentato da antitumorali di nuova generazione. Inoltre sette farmaci (35%) sono considerati terapie *targeted* (Tabella 5).

Tabella 5 - Farmaci oncologici (non previsti dal Testo Unico) remunerati in File F

	ANAGRELIDE	AZACITIDINA	BEXAROTENE	CARMUSTINA	CLOFOROBINA	DASATINIB	DOXORUBICINA	ERLOTINIB	FOTEMUSTINA	FULVESTRAN	GEMCITABINA	IMATINIB	IRINOTECAN	MITOTANO	PACLITAXEL	SORAFENIB	SUNITINIB	TOPOTECAN	TRABECTEDINA	VINORELBINA	N. Molecole	
Calabria	x		x			x		x		x		x		x	x				x		10	
Campania				x			x				x		x									4
Basilicata				x							x		x		x							4
PA Trento						x			x									x				3
Friuli VG							x											x	x			3
Veneto		x			x		x		x						x					x		6
Lombardia									x													1
N. Regioni	1	1	1	2	1	2	3	1	3	1	2	1	2	1	2	1	1	2	2	1		

Fonte: elaborazione su provvedimenti regionali

Una maggiore uniformità tra le Regioni si riscontra nelle politiche di rimborso (Tabella 6). In 16 Regioni il costo dei farmaci viene remunerato al 100% del valore d'acquisto dalle aziende sanitarie. In concomitanza con questo rimborso si verifica un abbattimento della tariffa DRG pari al 90%. Nella PA di Trento il farmaco viene rimborsato ad un valore pari al 50%, 80% o 90% della tariffa, a seconda del costo dello stesso (rispettivamente fino a 1.000 euro, tra 1.001 e 2.500 euro, oltre 2.501 euro). Anche in questo caso la tariffa DRG viene abbattuta del 90%. In Emilia Romagna, il farmaco

viene rimborsato al 50% con un taglio della tariffa DRG del 90%, mentre in Campania il costo del farmaco è remunerato all'80%, e la tariffa DRG viene abbattuta del 70%.

Tabella 6 - Le politiche regionali di remunerazione dei farmaci in File F

	REMUNERAZIONE FARMACO	TARIFFA DRG
Valle d'Aosta	100%	-90%
Piemonte	100%	-90%
Lombardia	100%	-90%
Bolzano	100%	-90%
Trento	da 50% a 90%	-90%
Veneto	100%	-90%
Friuli VG	100%	-90%
Liguria	100%	-90%
Emilia R	50%	-90%
Toscana	100%	-90%
Umbria	100%	-90%
Marche	100%	-90%
Lazio	100%	-90%
Abruzzo	100%	-90%
Campania	80%	-70%
Basilicata	100%	-90%
Puglia	100%	-90%
Sicilia	100% (T**)	-90%
Sardegna	100%	-90%

** Flusso T per i farmaci antitumorali

Alcune Regioni definiscono *ex ante* un budget complessivo per farmaci inclusi in File F. Quattro Regioni (Lombardia, Veneto, Lazio e Campania) prevedono infatti un fondo ad hoc per il File F (Tabella 7). In Regione Lombardia, in particolare, tale budget viene declinato a livello aziendale ed è oggetto di negoziazione tra regione e direzioni generali delle aziende sanitarie. Questo, nell'ottica delle imprese, rappresenta un vantaggio, in quanto viene percepito come fondo a destinazione vincolata per i farmaci interessati, ma può rappresentare uno svantaggio nella misura in cui tale budget diventa un ulteriore tetto di spesa definito a livello regionale.

Come sopra specificato, infine, il File F è utilizzato non solo per la compensazione della mobilità inter-regionale, ma anche di quella interaziendale e, nello specifico, tra ASL ed Azienda Ospedaliera (o privato accreditato) oppure tra ASL diverse. Le Aziende comunicano i dati analitici delle prestazioni erogate direttamente tra loro e, normalmente, la Regione si occupa della

regolazione e compensazione, che avviene su base trimestrale (Palozzo 2011). Attualmente, tutte le Regioni ad esclusione del Friuli Venezia Giulia (e delle Regioni mono-ASL con ospedale come presidio a gestione diretta) utilizzano il File F per la remunerazione infra-regionale (Tabella 7).

Tabella 7 - Fondo per i farmaci in file F e utilizzo del file F in compensazione infra-regionale

Regione	Fondo "ad hoc"	Compensazione infra-regionale
Valle d'Aosta	NO	Regione mono Asl
Piemonte	NO	SI ¹
Lombardia	TETTO ²	SI ³
Bolzano	NO	Regione mono Asl
Trento	NO	ND
Veneto	TETTO ⁴	SI ⁵
Friuli Venezia Giulia	NO	SI
Liguria	NO	SI ⁶
Emilia Romagna	NO	SI ⁷
Toscana	NO	SI ⁸
Umbria	NO	SI ⁹
Marche	NO	SI ³
Lazio	SI ¹⁰	SI ¹¹
Abruzzo	NO	SI ¹²
Campania	SI ¹³	SI ¹⁴
Basilicata	NO	SI ¹⁵
Puglia	NO	SI ¹⁶
Sicilia	NO	SI ³
Sardegna	NO	SI ¹⁷
Calabria	NO	SI ¹⁸
Molise	NO	Regione mono Asl

¹ Fonte: DGR 29 marzo 2010, n. 97-13750 "Modifiche ed integrazioni alla DGR 44-2139 del 7 febbraio 2006 riguardante la tariffazione dell'attività di day hospital con l'uso di farmaci ad alto costo"

² La Regione Lombardia stabilisce che per il 2013 sono assegnate ai farmaci in File F risorse pari all'anno 2012 con un incremento massimo di sistema del 9% (Allegato 1 del DGR IX 4334).

³ Ragazzo. "Regione Lombardia capo fila nel File F" Giornale Italiano di Health Technology Assessment 2009

⁴ La Regione Veneto ha stabilito che al Fondo regionale per i farmaci oncologici ad alto costo erogati in regime ambulatoriale, istituito dalla regione Veneto nel 2008, siano destinate per il 2013 risorse pari all'importo sostenuto nell'anno 2012, con un incremento di sistema dell'8% (DGR 2864 del 28 dicembre 2012).

⁵ DGR n 95 del 31.01.2012

⁶ DGR n. 1706 del 16/12/2008. "Approvazione della direttiva inerente le modalità di rendicontazione per la compensazione dei farmaci intra ed extra regionale (file f)."

⁷ Circolare n.3 del 22 febbraio 2007 "Ordinamento della mobilità sanitaria inter-regionale ed infraregionale - Anno 2007"

⁸ Bollettino Ufficiale Regione Toscana Parte Seconda n. 3 del 18.1.2012 Supplemento n. 1

⁹ DGR n. 1733 del 29.12.2011

¹⁰ Alcune come Regioni stabiliscono un "fondo" da destinare ai farmaci in file F, ovvero un ammontare fisso. In base al DPCA U00089 del 7 giugno 2012 della Regione Lazio, il livello di finanziamento 2012 per farmaci a somministrazione diretta (salvo conguaglio) è pari a 75,5 milioni di euro.

¹¹ Decreto del Commissario ad Acta n 50 del 14 giugno 2010

¹² http://bura.regione.abruzzo.it/2011/Ordinario_53_9.html

¹³ Nel 2006, anno di istituzione del fondo denominato "Contributo acquisto farmaci ad elevato costo", l'importo era di 15 milioni di euro.

¹⁴ Regione Campania. Decreto dirigenziale n 256 del 24 aprile 2003.

¹⁵ Regione Basilicata "Somministrazione diretta farmaci e File F" Periodo Gen-Set 2012. Regione Basilicata Determinazione dirigenziale n. 370/2010 "Farmaci oncologici ad alto costo – rendicontazione tramite FILE F".

¹⁶ DGR n. 2618 del 30.11.2010 “Farmaci oncologici ad alto costo ai fini dell’addebito in mobilità sanitaria”

¹⁷ Regione Sardegna DGR n. 26/35 del 6.7.2010 Farmaci oncologici ad alto costo ai fini dell’addebito in mobilità sanitaria “File F”.

¹⁸ Regione Calabria Decreto 101 22.09.2011 “Sistema Informativo Sanitario: Mappa del Flussi”

Infine, alcune Regioni si sono mosse verso un utilizzo del File F come strumento di controllo dell’appropriatezza prescrittiva, non solo per individuare errori di valorizzazione degli importi dei farmaci rendicontati, ma anche per evidenziare eventuali episodi di inappropriatazza delle prestazioni erogate o dei farmaci prescritti. Il Servizio Farmaceutico Territoriale della provincia di Modena, ad esempio, attraverso un’analisi delle schede di prescrizione dal 2002 al 2005, ha individuato numerose anomalie dal punto di vista prescrittivo (Ajolfi et al. 2007). Su 200 contestazioni, il 45% riguardava il mancato rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate per il farmaco, delle dosi o delle note AIFA. Il 27,5% delle contestazioni riguardava l’Unità Operativa di Neurologia, e nella maggior parte dei casi era attribuibile all’uso del farmaco IG VENA fl. (immunoglobulina), utilizzato per patologie neurologiche, come sclerosi multipla con prevalente espressione oculare e artrite reumatoide, per le quali non è autorizzato (Ajolfi et al. 2007). Utilizzato in questa modalità, il File F diventa uno strumento utile per la cooperazione interaziendale al fine di garantire l’appropriatezza degli interventi.

6. Conclusioni

Il file F nasce come flusso informativo finalizzato alla compensazione della mobilità sanitaria inter-regionale e, successivamente, inter-aziendale all'interno della stessa Regione. Nel tempo però il File F ha assunto un rilievo importante per la remunerazione extra-tariffa di alcuni farmaci (tra cui numerosi biotecnologici) il cui costo non viene adeguatamente riconosciuto dalle tariffe DRG e/o ambulatoriali, non tanto perché tale costo sia elevato (sarebbe sufficiente in tal caso aumentare le tariffe), quanto a causa della forte variabilità dei costi tra pazienti, legata a dosaggi per ciclo e numeri di cicli molto diversi. Non esisterebbe quindi una tariffa che sia in grado di riconoscere il costo del farmaco, senza incorrere nel rischio di remunerare inefficienze produttive o stimolare comportamenti opportunistici. Tale problema, affrontato in diversi Paesi in cui è stato introdotto un sistema di finanziamento degli ospedali a tariffa per prestazione erogata, è stato prima affrontato dalle Regioni e poi nell'ambito della compensazione inter-regionale con l'introduzione in File F di una lista di farmaci oncologici che avrebbero una tariffa DRG corrispondente. Grazie alla specifica rendicontazione dei relativi farmaci, il File F è diventato sempre più uno strumento di programmazione della spesa e controllo (della prescrizione e della spesa) farmaceutica, in particolare ospedaliera e come tale è stato accompagnato da altre azioni di governo da parte delle

Regioni quali l'istituzione ex-ante di un fondo/tetto per il finanziamento dei farmaci in file, e iniziative di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, nonché dalla esplicita esclusione dal File F delle prescrizioni *off-label*.

Allegato 4 - I farmaci rendicontati in File F contenenti fattori della coagulazione, somministrati a pazienti emofilici o affetti da malattia emorragica congenita

Principio attivo	Descrizione Principio attivo	Codice Ministero Salute	Nome commerciale
B02BD3	Complesso protrombinico FIX,FII,FX	023288032	Prothromplex Tim3 500 UI iv 1fl
B02BD	Complesso protrombinico FIX,FII,FX	023309103	Uman Complex D.I. iv 500 UI 20 ml
B02BB0	Fibrinogeno	023294022	Fibrinogeno UMTim3 fl1gr+fl 50 ml+set
B05AA0	Proteine plasmatiche umane	034540017	Octaplas iv sacca 200 ml
B02BD0	Fattore VIII rDNA Octocog alfa	036160012	ADVATE IV Fl 250 UI
B02BD0	Fattore VIII rDNA Octocog alfa	036160024	ADVATE IV Fl 500 UI
B02BD0	Fattore VIII rDNA Octocog alfa	036160036	ADVATE IV Fl 1000 UI
B02BD0	Fattore VIII rDNA Octocog alfa	036160048	ADVATE IV Fl 1500 UI
B02BD0	Fattore VIII rDNA Octocog alfa	034955043	KOGENATE Bayer con siringa preriempita IV FL 250 UI
B02BD0	Fattore VIII rDNA Octocog alfa	034955056	KOGENATE Bayer con siringa preriempita IV Fl 500 UI
B02BD0	Fattore VIII rDNA Octocog alfa	034955068	KOGENATE Bayer con siringa preriempita IV Fl 1000 UI
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	023308188	UMAN CRY DI* IV 1000UI+10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	023308164	UMAN CRY D.I.*IV 250UI+5 ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	023308152	UMAN CRY D.I.*IV 5000UI+10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	023564154	EMOCLOT D.I.*FL 250UI+FL 5ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	023564166	EMOCLOT D.I.*FL 500UI+FL10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	023564178	EMOCLOT D.I.*FL1000UI+FL10ML
B02BD03	Inibitore bypassante l'attività del fattore VIII	024744043	FEIBA TIM 3* 500 IV 1 FL+1 F
B02BD03	Inibitore bypassante l'attività del fattore VIII	024744056	FEIBA TIM 3*1000 IV 1 FL+1 F
B02BD05	Fattore VII di coagulazione	024748042	PROVERTIN-UM TIM 3*500 IV1FL
B02BD04	Fattore IX di coagulazione	025841077	AIMAFIX DI*FL 200 UI+FL 5 ML
B02BD04	Fattore IX di coagulazione	025841089	AIMAFIX DI*FL 500 UI+FL 10ML
B02BD04	Fattore IX di coagulazione	025841103	AIMAFIX DI*FL 1000UI+FL 10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	026600041	HAEMATE P*IV FL1000UI+FL+SET

B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	026600054	HAEMATE P*IV FL 500UI+FL+SET
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	027128014	HEMOFIL M*IV 1FL 1000UI+1 FL
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	027128026	HEMOFIL M*IV 1FL 500UI+1 FL
B02BD04	fattore IX di coagulazione	028142014	MONONINE*FLINO 250UI+SOLV2,5ML
B02BD04	fattore IX di coagulazione	028142026	MONONINE*FLINO 500UI+SOLV 5ML
B02BD04	fattore IX di coagulazione	028142038	MONONINE*FLINO 1000UI+SOLV10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	028687010	RECOMBIMATE*IV 1 FL 250 UI
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	028687022	RECOMBIMATE*IV 1 FL 500 UI
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	028687034	RECOMBIMATE*IV 1 FL 1000 UI
B02BD04	Fattore IX di coagulazione	029117025	IMMUNINE STIM PLUS*FL 600UI
B02BD04	fattore IX di coagulazione	029117037	IMMUNINE STIM PLUS*FL 1200 UI+ (attualmente FI 1000 UI)
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	029225036	IMMUNATE STIM PLUS*FL 1000UI
B02BD04	Fattore IX di coagulazione	029250014	ALPHANINE*IV 1 FL 1500 UI +F
B02BD04	Fattore IX di coagulazione	029250040	ALPHANINE*IV 1 FL 500 UI +F
B02BD04	Fattore IX di coagulazione	029250053	ALPHANINE*IV 1 FL 1000 UI +F
B02BD08	eptacog alfa (attivato)	029447012	NOVOSEVEN*FL 60 KUI/1,2MG
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033077013	ALPHANATE*IV 1FL 250UI+FL5ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033077025	ALPHANATE*IV 1FL 500UI+FL5ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033077037	ALPHANATE*IV1FL1000UI+FL10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033077049	ALPHANATE*IV1FL1500UI+FL10ML
B02BD09	Nonacog alfa	033535016	BENEFIX*IV FL 250 UI + F 4ML
B02BD09	Nonacog alfa	033535028	BENEFIX*IV FL 500 UI + F 4ML
B02BD09	Nonacog alfa	033535030	BENEFIX*IV FL 1000UI + F 4ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033657026	BERIATE P*IV 1FL 500UI+F+SET
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033657038	BERIATE P*IV 1FL1000UI+F+SET
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033866017	FANHDI*IV 1F 250UI + F 10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033866029	FANHDI*IV 1F 500UI + F 10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	033866031	FANHDI*IV 1FI1000UI+ F 10ML
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034421014	REFACTO*IV 1 FL 250 UI + FL

B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034421026	REFACTO*IV 1 FL 500 UI + FL
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034421038	REFACTO*IV 1 FL 1000 UI + FL
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034955017	KOGENATE BAYER*IV 1FL250UI+F
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034955029	KOGENATE BAYER*IV 1FL500UI+F
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034955031	KOGENATE BAYER*IV 1FL1000UIF
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034956019	HELIXATE NEXGEN*IV FL250UI+F
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034956021	HELIXATE NEXGEN*IV FL500UI+F
B02BD02	Fattore VIII di coagulazione	034956033	HELIXATE NEXGEN*IV FL1000UIF

Allegato 5 - Farmaci oncologici rendicontati in File F i mobilità inter-regionale (2011)

Principio attivo	Descrizione Principio attivo	Codice minsan	Nome commerciale	Prezzo max di cessione al SSN	Prezzo ex Factory (iva e.e – 33,35%)
L01XC07	BEVACIZUMAB	036680027	AVASTIN 25MG/ML 1FL 4ML	-	305,75
L01XC07	BEVACIZUMAB	036680015	AVASTIN 25MG/ML 1FL 16ML	-	1.224,54
L01XC06	CETUXIMAB	036584011	ERBITUX 2MG/ML IV FL 50ML	179,60	189,05
L01XC06	CETUXIMAB	036584035	ERBITUX 5MG/ML IV FL 50ML	179,60	189,05
V10XX02	IBRITUMOMAB TIUXETANO	036311013	ZEVALIN 1,6MG/ML KIT IV 1FL	-	9.024,93
L01XC03	TRASTUZUMAB	034949014	HERCEPTIN 150MG IV 1 FL 150	577,97	608,38
L01XX32	BORTEZOMIB	036559019	VELCADE 1FL 3,5MG	1.006,65	1.173,24
L01BA04	PEMETREXED	036587018	ALIMTA IV 1 FL 500 MG	1.111,93	1.372,74
L01BA04	PEMETREXED	036587020	ALIMTA IV 1 FL 100 MG	222,39	274,55
1XC02	RITUXIMAB	033315019	MABTHERA IV 2 FL 100 MG 10ML	-	527,43
L01XC02	RITUXIMAB	033315021	MABTHERA IV 1 FL 500 MG 50ML	-	1.318,32
L01XC04	ALEMTUZUMAB	035274012	MABCAMPATH 10MG/ML IV 3F3ML	-	1.091,05
L01XA03	OXALIPLATINO	034411025	ELOXATIN IV 1 FL 100 MG	314,77	352,49
L01XA03	OXALIPLATINO	034411013	ELOXATIN IV 1 FL 50 MG	157,44	176,30
L01CD02	DOCETAXEL	032391031	TAXOTERE FL 20 MG/1ML	127,78	134,51
L01CD02	DOCETAXEL	032391043	TAXOTERE FL 80 MG/4 ML	477,17	502,28
L01BB07	NELARABINA	038116012	ATRIANCE 5MG/ML 6FL 50ML	1.983,60	2.204,00
L01XE09	TEMSIROLIMUS	038327019	TORISEL 25MG/ML IV	-	889,86
L01XC08	PANITUMUMAB	038347023	VECTIBIX 20MG/ML IV 1FL 10ML	-	767,12
L01XC08	PANITUMUMAB	038347035	VECTIBIX 20MG/ML IV 1FL 20ML	-	1.534,25
L01XC08	PANITUMUMAB	038347011	VECTIBIX 20MG/ML IV 1FL 5ML	-	383,56

Fonte: Testo Unico per la compensazione della mobilità sanitaria 2012, Allegato B

Allegato 6 - Fonti normative relative all'uso del File F a livello regionale

Abruzzo	Elenco di farmaci Commissione Salute (2.4.2009)	2009
Basilicata	Determinazione Dirigenziale 370/2010 (12-2010)	2010
Calabria	DGR 49 05/02/2009	2009
Campania	Determinazione dirigenziale n. 370/2010	2010
Emilia Romagna	Circolare 3 22/02/2007	2007
Friuli Venezia Giulia	n.d.	
Lazio	Decreto del Commissario ad Acta n. 50 del 31.5.2010	2010
Liguria	Elenco di farmaci individuati dalla Commissione Salute (2.4.2009)	2009
Lombardia	Circolare Regionale 06/07/2012	2012
Marche	DGR 561 15/03/2010	2010
Molise	Elenco di farmaci individuati dalla Commissione Salute (2.4.2009)	2009
Piemonte	DGR 29 marzo 2010, n. 97-13750 – utilizza “Elenco di farmaci individuati dalla Commissione Salute (2.4.2009)”	2010
Puglia	DGR 2618 30/11/2010	2010
Sardegna	DGR 26_35 06/07/2010	2010
Sicilia	Elenco di farmaci individuati dalla Commissione Salute (2.4.2009)	2009
Toscana	Elenco di farmaci individuati dalla Commissione Salute (2.4.2009)	2009
Trento	DGR n. 3178/2009	2009
Umbria	Circolare regionale del 30.12.2009	2009
Veneto	DGR 95 01/ 2012	2012
Valle d’Aosta	Elenco di farmaci individuati dalla Commissione Salute (2.4.2009)	2009

Bibliografia

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, 2012. *La mobilità sanitaria*. 9° Supplemento al numero 2012 di Monitor.

Ajolfi C., Gamberini L., De Rosa M. 2007 File F: da procedura di razionalizzazione della spesa a strumento di appropriato utilizzo dei farmaci. *Bollettino SIFO* 53, 4, 2007.

Armeni P, 2012. La spesa sanitaria composizione ed evoluzione, in Cantù E (a cura di) *L'aziendalizzazione della sanità in Italia: rapporto OASI 2012*, Milano, Egea.

Conferenza delle Regioni e Province Autonome. *Accordo inter-regionale per la compensazione della mobilità sanitaria – Testo Unico*. Versioni 2011, 2003.

Glinos IA, Baeten R, 2006. A literature review of cross border patient mobility in the European Union. “Europe for patients” project. [online] <http://www.ose.be/files/publication/health/WP12_lit_review_final.pdf> [Data di accesso: maggio 2013].

Jommi C, 2011. Analisi del mercato e dei prezzi dei farmaci ospedalieri nei principali paesi UE. Rapporto di ricerca per Farmindustria.

Jommi C, 2012. Mobilità e File F File F. Presentazione tenuta al convegno "Dieci anni di File F, tra razionalizzazione dei costi e appropriatezza d'uso dei farmaci", 3 Ottobre 2012, Milano.

Legido-Quigley H et al., 2007. *Patient mobility in European Union*. *BMJ*. 2007 January 27; 334(7586): 188–190. [online].

Ministero dell'Economia e delle Finanze, 2012. Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese. [online] <http://www.rgs.mef.gov.it/_Documenti/VERSIONE-I/Finanza-Pu/Relazione-/2011/Il_Servizio_sanitario_nazionale_-_RGE_2011.pdf>.

Motola D, De Ponti F, Rossi P, et al, 2005. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;59(4):475-8.

Palozzo 2011. L'accesso ai nuovi farmaci antitumorali nelle Regioni. Presentazione al convegno “Biomarkers, predittività clinica e market access in oncologia”. Accademia Nazionale di Medicina Verona 12 Aprile 2011.

Parlamento Europeo, 2008. *Patient mobility in the European Union*. IP/A/ENVI/FWC/2007-057/C2/SC1 [online] <<http://www.europarl.europa.eu/document/activities/cont/201107/20110718ATT24286/20110718ATT24286EN.pdf>> [Data di accesso: maggio 2013].

Sciattella P, Spadonaro F, 2012. *Mobilità dei ricoveri: elementi di complessità e incentivi delle politiche sanitarie*. In I quaderni di Monitor, “La mobilità sanitaria” n. 29, 2012.

The Gallup Organization, 2007. *Crossborder health services in the EU, Analytical Report*. Flash EB series n. 210 [online] <http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_210_en.pdf> [Data di accesso: maggio 2013].

Wismar M, Palm W, Figueras J, Ernst K, Ginneken E van, 2004. *Cross border healthcare in the European Union: mapping and analysing practices and policies*. European Observatory on Health System and Policies Study Series n. 22 [online] <http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/135994/e94875.pdf> [Data di accesso: maggio 2013].

II.3 Politiche regionali di governo delle dinamiche del mercato relative ai farmaci biotecnologici: azioni sui biosimilari

Biosimilar drugs are biological medicines produced after a biological active substance – called “originator”- loses its patent protection. Because of the peculiarity of the production process of biologics, biosimilar medicines cannot be considered equivalent to their originators but only similar. Due to important patents expiration in the next future, biosimilar medicines could be a great opportunity for containing costs, enhancing patients access to biologics, and allocating economic resources from mature products to new high-cost drugs that provide value for money.

The European Union has been playing a pioneering role in the regulation of biosimilars since 2005, when the EU Commission issued the first guideline for this class of medicines. Policies regulating the market access of biosimilars (price, reimbursement, procurement, and actions on prescribing behaviour) have been diversely implemented at national and/or regional level in Europe. In Italy the National Drugs Agency, AIFA, has published a position paper on biosimilars in May 2013 and Regions have introduced different policies on biosimilars, including prescription targets, procurement policies, actions on prescribing behaviour, information and advice, and post-marketing surveillance. This chapter discusses national and regional actions on biosimilars and the most relevant Regional Administrative Courts’ rulings related to some regional policies for the procurement of biosimilars.

1. Introduzione

L’impiego dei farmaci biosimilari potrebbe costituire un utile strumento (anche se naturalmente non l’unico) per la razionalizzazione della spesa farmaceutica ospedaliera e per l’ottenimento di risorse per il finanziamento di farmaci a valore terapeutico aggiunto e ad alto costo.

Il termine “*biosimilare*” è stato coniato dall’EMA per indicare una sostanza attiva di natura biologica con valenza terapeutica, prodotta dopo la scadenza del brevetto del farmaco di riferimento (definito “*originatore*”). Il farmaco biosimile presenta caratteristiche sostanzialmente diverse dal generico: il generico è relativamente facile da riprodurre poiché basato su reazioni chimiche note – mentre il biosimilare, per la sua natura e per il processo produttivo “*in vivo*” che lo caratterizza, può essere considerato solamente “simile” all’originatore.

Pertanto, tale peculiarità riguarda tutti i farmaci biotecnologici. Mentre l'introduzione sul mercato di un generico richiede la dimostrazione della sua bio-equivalenza (equivalenza nella bio-disponibilità, ovvero profili farmacocinetici così simili da ritenere improbabile che producano differenze rilevanti negli effetti terapeutici e negli effetti avversi) rispetto al farmaco originatore, il potenziale produttore di un biosimilare dovrà – per ottenere l'AIC – eseguire prove precliniche e cliniche per dimostrare che qualità, sicurezza ed efficacia sono simili a quelli dell'originatore (cosiddetto “*esercizio di comparabilità*”).

A questa differenza, di natura regolatoria, se ne aggiungono altre riferite al mercato in cui i biosimilari vengono introdotti e che ne condizionano domanda, offerta e dinamiche competitive. I generici vengono infatti utilizzati in gran parte sul territorio, mentre i biosimilari (così come gli originatori di riferimento) sono per lo più utilizzati in ambito ospedaliero o comunque acquistati dalle aziende sanitarie. La prescrizione dei generici è (anche) in capo ai Medici di Medicina Generale (MMG), mentre i biosimilari vengono prescritti/utilizzati prevalentemente o esclusivamente da specialisti.

2. Obiettivi, fonti e metodi

Scopo di questo capitolo è la descrizione e comparazione delle politiche regionali in materia di biosimilari e delle decisioni della giurisprudenza amministrativa, a seguito di ricorsi presentati dalle imprese farmaceutiche contro tali politiche, con riferimento in particolare alle modalità di acquisto dei farmaci biosimili adottate da Regioni ed aziende sanitarie. L'analisi comparativa delle politiche regionali viene contestualizzata nelle politiche adottate a livello europeo e nazionale.

La ricerca su normativa e politiche europee, nazionali e regionali, nonché sulle decisioni giurisprudenziali in materia di farmaci biosimilari è avvenuta attraverso siti dedicati e una *web search*, condotta attraverso l'impiego dei principali motori di ricerca.

Nello specifico, le linee-guida europee sui biosimilari sono state reperite tramite consultazione del sito dell'EMA (www.ema.europa.eu, ultimo accesso 30 giugno 2013), attraverso il quale è stato possibile ottenere la lista completa dei biosimilari attualmente commercializzati in Italia.

La ricerca delle politiche regionali e delle decisioni giurisprudenziali è stata effettuata mediante una *web search* su motore di ricerca Google (ultimo accesso: 30 giugno 2013). La ricerca è stata effettuata utilizzando la combinazione delle seguenti parole chiave “NOME REGIONE” + “POLITICA(CHE) DELIBERA(E)” + “BIOSIMILARE(I)”.

3. Le linee-guida europee in materia di biosimilari

L'Unione Europea (UE) ha ricoperto un ruolo pionieristico nel campo dei farmaci biosimilari e della loro regolamentazione fin dall'autorizzazione all'immissione in commercio del primo farmaco biosimilare - Omnitrope® (ormone della crescita o somatropina) - avvenuta nell'aprile 2006. L'EMA è stato il primo ente regolatorio ad aver istituito un quadro normativo specifico per i biosimilari, ed ha successivamente spinto numerosi altri Paesi extra-europei (Australia, Canada, Giappone, USA, Singapore, Sudafrica, nonché l'Organizzazione mondiale della Sanità, OMS) ad adottare misure specifiche per regolamentare l'uso di questi prodotti.

La procedura europea di registrazione dei farmaci biotecnologici è centralizzata e prevede il rilascio di un'unica AIC, valida in tutti i paesi membri dell'UE e fondata su un'unica valutazione. L'AIC per i biosimilari è subordinata allo svolgimento di prove precliniche e cliniche, non richieste per i generici: l'approccio europeo si fonda sul fatto che, se la sostanza attiva non è identica all'originatore, non è possibile sapere se la sua attività biologica “*in vivo*” sarà la stessa. Ne consegue la necessità di dimostrare che il profilo di qualità, sicurezza ed efficacia sia simile a quello del farmaco originatore. Questa complessa procedura è nota come “*esercizio di comparabilità*”.

Dopo che EMA nel 2005 ha emanato le prime linee-guida generali per i biosimilari (Tabella 1), il tema dell'esercizio di comparabilità è stato approfondito nel 2006 con due linee-guida specifiche, seguite da altre per singoli principi attivi: insulina, ormone della crescita, G-CSF, interferone α , eparine a basso peso molecolare, eritropoietina e, più recentemente, anticorpi monoclonali, eparine a basso peso molecolare, interferone β e gli ormoni follicolo-stimolanti biotecnologici. Ciò – unitamente alle scadenze brevettuali - ha permesso di commercializzare fino ad oggi tredici biosimilari, di cui otto in vendita in Italia³¹ (Tabella 2). Le classi di molecole ora sul mercato comprendono ormone della crescita (somatropina), G-CSF (filgrastim) ed eritropoietina (epoetina α e zeta, due differenti isoforme della stessa molecola, approvate per le medesime indicazioni). Per quanto riguarda gli otto biosimilari in vendita in Italia (una somatropina, tre epoetine e quattro filgrastim) lo sconto medio negoziato con AIFA rispetto all'originatore è del 22,7%, e varia dal 39% della somatropina al 15% del filgrastim.

³¹ Fino al 20 aprile 2011 i biosimilari approvati dall'EMA erano quattordici; in tale data l'EMA ha emesso un comunicato nel quale informava della richiesta di Ratiopharm GmbH di ritirare dal mercato il proprio biosimilare denominato “Filgrastim ratiopharm”. La richiesta è stata accettata e l'AIC ritirata. In ogni caso, Filgrastim ratiopharm non era stato ancora commercializzato in alcun stato membro dell'UE (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2011/07/WC500109157.pdf, ultimo accesso: 31 gennaio 2013).

Tabella 1 - Linee-guida EMA sui biosimilari

Linee-guida generali

Documento	Titolo	Referenza	Data di pubblicazione
Draft guideline/concept paper	Similar biological medicinal products	CHMP/437/04 rev. 1	mag-13
Draft guideline/concept paper	Revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMW P/572828/2011 rev. 1	giu-13
Draft guideline/concept paper	Revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	EMA/CHMP/BWP/247713/2012	mag-12
Adopted guideline	Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	EMEA/CHMP/BMWP/42382/2005	feb-06
Adopted guideline	Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	EMEA/CHMP/BWP/49348/2005	feb-06
Adopted guideline	Similar biological medicinal products	CHMP/437/04	set-05

Linee guida specifiche

Documento	Titolo	Prodotti	Referenza	Data di pubblicazione
Adopted guideline	Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone	Recombinant follicle stimulation hormone	CHMP/BMWP/671292/2010	mar-13
Adopted guideline	Similar biological medicinal products containing recombinant interferon beta	Recombinant interferon beta	CHMP/BMWP/652000/2010	mar-13
Draft guideline/concept paper	Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular -weight heparins	Low-molecular -weight heparins	EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 rev. 1	gen-13
Draft guideline/concept paper	Revision of the guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues	Recombinant human insulin and insulin analogues	EMA/CHMP/BMWP/32775/2005	dic-12
Concept paper and draft guideline	Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues	Monoclonal antibodies	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010	giu-12
Adopted guideline	Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	Recombinant erythropoietins	EMEA/CHMP/BMWP/301636/08	apr-10

Adopted guideline	Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	Recombinant interferon alpha	EMA/CHMP/BMWP/102046/2006	giu-09
Adopted guideline	Similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins	Low-molecular-weight heparins	EMA/CHMP/BMWP/118264/2007	apr-09
Adopted guideline	Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant G-CSF	Recombinant G-CSF	EMA/CHMP/BMWP/31329/2005	feb-06
Adopted guideline	Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing somatropin	Somatropin	EMA/CHMP/BMWP/94528/2005	feb-06
Adopted guideline	Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin	Recombinant human insulin	CHMP/BMWP/32775/2005	feb-06

Fonte: www.ema.europa.eu (ultimo accesso: 30 giugno 2013).

Tabella 2 - Farmaci biosimilari approvati da EMA e farmaci biosimilari commercializzati in Italia.

Principio attivo	Nome commerciale	Titolare AIC	Farmaco originatore	Data rilascio AIC (UE)	Data rilascio AIC (Italia)	Prezzo al pubblico/UI° (euro) biosimilare	Prezzo al pubblico/UI° (euro) originatore	Sconto
Somatropina	Omnitrope	Sandoz GmbH	Genotropin (Pfizer)	12/4/06	29/10/07	24,1	39,4	-39,0%
Somatropina	Valtropin	BioPartners GmbH	Humatrope (Eli Lilly)	24/4/06	-	-	-	
Epoetina α	Epoetina α Hexal	Hexal AG	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	28/8/07	-	-	-	
Epoetina α	Abseamed	Medice Arzneimittel Putter GmbH & Co KG	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	28/8/07	3/11/08	14,1	16,5	-15,0%
Epoetina α	Binocrit	Sandoz GmbH	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	28/8/07	29/10/07	14,1	16,5	-15,0%
Epoetina α	Silapo	Stada R & D AG	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	18/12/07	-	-	-	
Epoetina α	Retacrit	Hospira UK Ltd	Eprex/Erypo (Janssen-Cilag)	18/12/07	6/11/08	14,1	16,5	-15,0%
Filgrastim	Biograstim	CT Arzneimittel GmbH	Neupogen-Granulokine (Amgen)	15/9/08	-	-	-	
Filgrastim	Ratiograstim	Ratiopharm GmbH	Neupogen-Granulokine (Amgen)	15/9/08	16/3/09	96,0	128,0	-25,0%
Filgrastim	Tevagrastim	Teva Generics GmbH	Neupogen-Granulokine (Amgen)	15/9/08	1/11/09	96,0	128,0	-25,0%
Filgrastim	Filgrastim Ratiopharm*	Ratiopharm GmbH	Neupogen-Granulokine (Amgen)	15/9/08				
Filgrastim	Filgrastim Hexal	Hexal AG	Neupogen-Granulokine (Amgen)	6/2/09	-	-	-	
Filgrastim	Zarzio	Sandoz GmbH	Neupogen-Granulokine (Amgen)	6/2/09	1/11/09	99,8	128,0	-22,0%
Filgrastim	Nivestim	Hospira UK Ltd	Neupogen-Granulokine (Amgen)	8/6/10	8/6/10	95,2	128,0	-25,6%
Sconto medio								-22,7%

* Farmaco ritirato dal commercio il 20 Aprile 2011 (cfr. Nota ³²). Fonte: nostra elaborazione su dati EMA e www.torrimedica.it (ultimo accesso: 30 giugno 2013)

° UI = Unità Internazionale

³² Fino al 20 aprile 2011 i biosimilari approvati dall'EMA erano quattordici; in tale data l'EMA ha emesso un comunicato nel quale informava della richiesta di Ratiopharm GmbH di ritirare dal mercato il proprio biosimilare denominato "Filgrastim ratiopharm". La richiesta è stata accettata e l'AIC ritirata. In ogni caso, Filgrastim ratiopharm non era stato ancora commercializzato in alcun stato membro dell'UE. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2011/07/WC500109157.pdf (ultimo accesso 31 gennaio 2013).

4. Politiche nazionali in materia di biosimilari

In Italia l'unica norma statale che fa riferimento esplicito ai farmaci biosimilari è rappresentata dal Decreto Legislativo n. 219/06, nel quale si sottolinea la necessità di condurre studi pre-clinici e clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici e biosimilari al fine di ottenere l'AIC.

L'AIFA non ha preso una posizione ufficiale sul tema dei biosimilari, fino alla pubblicazione nel maggio 2013 di un *position paper* sui farmaci biosimilari (AIFA, 2013). Solo nel 2008, nell'ambito di un numero speciale del Bollettino di Informazione sui Farmaci sul tema dei farmaci equivalenti (Donnarumma, 2008), è stato specificato, anticipando in parte alcuni aspetti del *position paper*, come *"gli esperti concordano nel raccomandare cautela nell'effettuare la sostituzione e nell'escludere la possibilità della sostituzione automatica: solo il medico è in grado di valutare sulla base della singola situazione clinica e delle informazioni sul farmaco se ricorrere all'uso di un biosimilare. Per i pazienti di nuova diagnosi (drug naïves) non vi sono motivi per consigliare cautela nell'adottare i farmaci biosimilari: il fatto che il biosimilare non può essere considerato allo stato attuale come un generico non significa che sia un farmaco inferiore rispetto all'originatore. Al contrario la sua introduzione in commercio consente al medico di avere a disposizione più farmaci tra cui scegliere. In merito all'inserimento di tali farmaci nelle liste di trasparenza il motivo per cui non ne sono stati inclusi sino ad oggi va ricercato nella difficoltà di stabilire la bioequivalenza mediante i metodi utilizzati per i farmaci di sintesi."*

Nel maggio 2013 l'AIFA, come sopra specificato, ha pubblicato un *position paper* sui farmaci biosimilari. Tale *position paper* richiama in primo luogo la (i) normativa di riferimento UE, compresa l'estrapolazione della somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento (e non oggetto dell'esercizio di comparabilità) e (ii) l'applicazione ai biosimilari della normativa di riferimento sull'uso *off label* dei farmaci (compresa l'inclusione nell'elenco previsto dalla Legge 648/1996 per ottenere la rimborsabilità).

Il tema cruciale del *position paper* è però il ruolo attuale e prospettico dei biosimilari nel SSN. In termini generali, l'AIFA riconosce ai biosimilari un potenziale contributo al miglioramento dell'accesso ai farmaci, innescando meccanismi di competitività che determinano riduzione dei prezzi sui farmaci attualmente disponibili e contribuendo al finanziamento di nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile

l'innovazione terapeutica.

Rispetto al ruolo dei diversi attori nell'accesso dei farmaci biosimilari, l'AIFA sottolinea come in termini generali la scelta tra originatore e biosimilare deve essere ricondotta ai clinici. L'AIFA ha quindi dato un'interpretazione restrittiva a quanto specificato da EMA, secondo cui la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale da impiegare deve essere affidata a personale sanitario qualificato e non, quindi, necessariamente ad un clinico³³. Inoltre l'AIFA non ha previsto nello specifico la sostituibilità automatica applicata ai farmaci cosiddetti "equivalenti", ovvero alle molecole genericate per le quali si applica il prezzo di riferimento. Coerentemente, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti cosiddetti "equivalenti".

L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari siano da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti *näives*, ovvero dei pazienti che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche (*drug-näives*) o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti.

Rispetto infine all'accesso regionale, l'AIFA sottolinea che il processo di valutazione per la designazione della biosimilarità è condotto dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili e che, quindi, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale.

5. Politiche regionali in materia di biosimilari

In mancanza di una normativa nazionale e di indirizzi formalizzati da parte di AIFA fino al recente position paper, dieci Regioni³⁴ fino ad oggi hanno emanato provvedimenti specifici sui biosimilari e tre di queste (Veneto, Emilia Romagna e Toscana) hanno pubblicato anche documenti tecnici di valutazione scientifica sui farmaci biosimilari. Un prospetto sintetico della normativa regionale disponibile al momento della redazione del presente documento è consultabile nella tabella a fine capitolo (Tabella 4).

In materia di farmaci biosimilari ad oggi sono complessivamente individuabili cinque decreti commissariali, riferiti a due Regioni sottoposte a piano di rientro e commissariamento (tre in

³³ Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011.

³⁴ Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Campania, Molise, Basilicata e Sardegna.

Campania³⁵ e due in Molise³⁶) e undici provvedimenti / atti amministrativi regionali (tre in Piemonte³⁷, uno in Lombardia³⁸, tre in Veneto³⁹, uno in Liguria⁴⁰, uno in Toscana⁴¹, uno in Basilicata⁴² e uno in Sardegna⁴³), oltre ai tre documenti⁴⁴ dell' Unità di Valutazione di Efficacia del Farmaco (UVEF) della Regione Veneto a supporto del parere della Commissione del Prontuario Terapeutico Ospedaliero della Regione Veneto e ai documenti di inserimento in Prontuario Terapeutico Regionale della Regione Emilia Romagna⁴⁵.

Gli interventi regionali hanno avuto per oggetto: (i) l'individuazione di target prescrittivi sui biosimilari, cui sono a volte legati sistemi incentivanti / sanzionatori per i direttori generali e/o i responsabili di unità operativa complessa; (ii) un indirizzo al comportamento prescrittivo su pazienti *drug-naïves* ed allo *switch* di terapia; (iii) i processi di acquisto; (iv) altri aspetti, quali programmi di formazione / informazione, modalità distributive dei farmaci, programmi ad hoc di sorveglianza *post-marketing*.

Obiettivi di incremento della prescrizione dei biosimilari, target prescrittivi specifici ed obiettivi di contenimento del costo medio per terapia sono stati previsti da quattro Regioni (Piemonte, Veneto, Campania e Molise). In Campania e Molise i target regionali si sono tradotti in sistemi di incentivo / sanzioni per i direttori generali ed i centri prescrittori.

Più diffuse sono le indicazioni sul comportamento prescrittivo. In generale viene sottolineata (i) la preferenza dei biosimilari per i pazienti precedentemente non trattati, cui si associa a volte l'obbligo a carico del medico di motivare una scelta diversa dal biosimilare; (ii) la richiesta di continuità terapeutica e cautela nello *switch* che in alcuni casi viene esplicitamente estesa agli originatori (*switch* da originatore con biosimilare a originatore

³⁵ Regione Campania, decreti commissariali n. 15/2009 (*"Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera"*), n. 44/2010 e n. 34/2012 (*"Incentivazione dell'uso dei farmaci biosimilari"*).

³⁶ Regione Molise, decreti commissariali n. 5/2010 e n. 81/2010.

³⁷ Regione Piemonte, DGR n. 44-1615/2011 e n. 49-1620/2011 (*"Attuazione del piano di rientro. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi e dei fattori stimolanti la crescita della serie granulocitaria nei pazienti oncologici ed oncoematologici"*) e n. 51-1622/2011 (*"Attuazione del piano di rientro regionale. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica"*).

³⁸ Regione Lombardia, Deliberazione IX/3976 del 6/8/2012 *"Ulteriori determinazioni in ordine alla gestione del SSR per l'anno 2012 alla luce dei provvedimenti nazionali"*, nello specifico: *"Obiettivo: uso e prescrizione alla dimissione di farmaci biosimilari a pazienti drug naïves"*.

³⁹ Regione Veneto, Giunta Regionale *"Linee guida per l'impiego e l'acquisto dei farmaci biosimilari. Parere espresso dalla Commissione Terapeutica del PTORV in data 11.11.2010"*, Nota prot. 258242 e DGR n. 2369/2011.

⁴⁰ Regione Liguria, Giunta Regionale, *"Piano di qualificazione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera 2011-2012"*.

⁴¹ Regione Toscana, DGR n. 592 del 07 giugno 2010. Oggetto: *"farmaci biosimili: direttive alle aziende sanitarie e agli Estav della Regione Toscana"*.

⁴² Regione Basilicata, DGR 606 8/4/2010 *"Introduzione dell'utilizzo dei farmaci biosimilari per il trattamento dei nuovi pazienti drug naïves"*.

⁴³ Regione Sardegna, DGR n. 20/5 del 26.04.2011 *"Direttive alle aziende sanitarie per l'espletamento delle gare per l'approvvigionamento di farmaci ed emoderivati relativamente ai farmaci biosimilari"*.

⁴⁴ UVEF, schede tecniche epoetine, somatropina e filgrastim, 2009.

⁴⁵ Regione Emilia Romagna, documenti PTR n. 117 (*"Medicinali biosimilari del filgrastim"*) e n. 119 (*"Medicinali biosimilari dell'eritropoietina"*).

coperto da brevetto) richiedendo anche al medico (Toscana e Sardegna) una relazione motivata dello *switch*. Rispetto al tema degli acquisti solo tre Regioni (Veneto, Toscana e Sardegna) hanno esplicitamente deliberato a favore dell'indicazione in gara della molecola. Peraltro Regione Veneto ha previsto che vengano separati i fabbisogni per i pazienti *drug-naïves*, prevedendo quindi gare a lotti separati, con meccanismi competitivi solo tra biosimilari. Alcuni provvedimenti regionali hanno esplicitamente previsto l'obbligatorietà di prescrizione del farmaco biosimilare aggiudicatario della gara nel caso di pazienti *drug-naïves*, con la possibilità di prescrivere un prodotto differente dietro motivata richiesta del medico prescrittore.

Alcune Regioni si sono poi impegnate nell'attivazione di programmi di informazione / formazione sui biosimilari e la Regione Veneto ha stabilito che le relative Aziende ULSS debbano attivarsi per potenziare la modalità di distribuzione diretta per poter monitorare l'aderenza alle disposizioni già nella fase di erogazione del trattamento.

6. Decisioni giurisprudenziali in materia di biosimilari

L'attivazione di politiche regionali sui biosimilari ha prodotto una serie di interventi della giurisprudenza amministrativa, prevalentemente attivata da ricorsi delle aziende farmaceutiche a seguito di iniziative sugli acquisti (Tabella 3). Ne sono derivate una serie di pronunce, segnate spesso da elementi di criticità interpretativa. Questa sessione ricostruisce cronologicamente il percorso di tali pronunce, non entrando nel merito del rationale giuridico che non vuole essere oggetto del presente contributo.

Tabella 3 - Decisioni giurisprudenziali in materia di biosimilari.

Ente	Anno	Documento	Attore	Convenuto	Esito
Consiglio di Stato	2007	Sentenza Consiglio di Stato 20 giugno 2007	Regione Molise	-	Accolto
TAR Emilia Romagna	2009	Sentenza TAR n. 1/2009	Sanofi-Aventis	AUSL Bologna	Respinto
TAR Lombardia	2010	Ordinanza TAR n. 653/2010	Hospira	AO Varese	Accolto
TAR Toscana	2012	Ordinanza TAR n. 1744	Abbott (Abbvie)	Regione Toscana	Accolto
TAR Umbria	2013	Sentenza n. 00254	Sanofi-Aventis	Regione Umbria	Respinto
TAR Umbria	2013	Sentenza n. 00256	Eli Lilly	Regione Umbria	Respinto
TAR Lazio	2013	Sentenza n. 06490	Janssen Cilag	AVCP	Accolto

Fonte: *web search* degli autori, giugno 2013.

In termini generali, gli interventi della giustizia amministrativa hanno riguardato (i) le gare in equivalenza terapeutica, ovvero gare aperte a più molecole per la stessa indicazione e (ii) l'uso di lotti unici (originatori e biosimilari insieme) nelle gare per molecola. Queste ultime riguardano specificamente i biosimilari. Le gare in equivalenza hanno un effetto potenziale sui biosimilari nella misura in cui l'equivalenza terapeutica porti (o porterà) l'inclusione di molecole biotecnologiche a brevetto scaduto.

Con riferimento all'equivalenza terapeutica, nel 2007 il Consiglio di Stato – su richiesta di parere da parte della Regione Molise⁴⁶ circa la legittimità di tali gare e dopo avere richiesto un parere tecnico al Ministero della Salute, all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed all'AIFA – ha stabilito che i bandi di gara non devono menzionare il concetto di equivalenza per prodotti biologici e biotecnologici, ma devono specificare la composizione e le indicazioni terapeutiche degli stessi. E' interessante osservare come, a fronte di una pronuncia espressa sul tema dell'equivalenza terapeutica, il parere tecnico fornito da AIFA riguardi la non trasferibilità ai farmaci biologici e biotecnologici del concetto di "equivalenza" applicata alla relazione tra generici ed originatori che nulla ha che vedere con l'equivalenza terapeutica.

Sullo stesso tema è intervenuto nel 2009 il TAR per l'Emilia Romagna⁴⁷, pronunciando una sentenza sul ricorso di Sanofi-Aventis contro alcune aziende sanitarie che avevano posto in gara in equivalenza terapeutica filgrastim e lenograstim e alcune eparine (dalteparina, enoxaparina e nadroparina). Il TAR ha respinto il ricorso, specificando che "*l'equivalenza terapeutica o clinica, nel caso dei farmaci biotecnologici possa e debba essere accertata caso per caso mediante appositi studi di equivalenza*". In altri termini, l'equivalenza terapeutica non può essere automaticamente applicata se due o più farmaci appartengono a categorie terapeutiche omogenee, ma la loro equivalenza va giudicata caso per caso, lasciando aperta quindi la legittimità di gare in equivalenza, sulla base di fatto del giudizio discrezionale delle aziende sanitarie. Il Consiglio di Stato nel 2009, a seguito di ricorso in appello contro la sentenza del TAR dell'Emilia Romagna, ha confermato tale sentenza, ribadendo comunque la necessità di accertare caso per caso l'equivalenza terapeutica. In altri termini, nel quadro generale di non applicabilità automatica dell'equivalenza (e, quindi, in continuità con la precedente sentenza), il Consiglio di Stato ha accettato il principio di applicabilità dell'equivalenza riferita a singoli casi specifici.

⁴⁶ Sentenza del Consiglio di Stato del 20 giugno 2007. Parere espresso su richiesta della Regione Molise.

⁴⁷ TAR Regione Emilia Romagna, sentenza n. 01/2009 sul ricorso proposto da Sanofi-Aventis.

Sempre sul tema dell'equivalenza terapeutica, il TAR della Regione Toscana, chiamato ad esprimersi su un ricorso di due aziende farmaceutiche contro la decisione della Regione Toscana di indire una gara in equivalenza avente per oggetto adalimumab (Abbott, ora Abbvie) ed etanercept (Wyeth, ora Pfizer), ha affermato, con Sentenza n. 1744 del 2012 che *“per i farmaci biologici diversi, aventi principi attivi differenti ma biosimilari, ancorché commercializzati per le stesse indicazioni terapeutiche, non vi è equivalenza, a meno che essa sia accertata, in modo specifico, in occasione della formazione del singolo bando, tra taluni farmaci aventi identiche indicazioni terapeutiche, in relazione ad una o più di esse, e sulla base delle relative evidenze cliniche”*. Di fatto tale sentenza, al di là dell'inappropriato utilizzo del termine "biosimilari", ha ribadito quanto già espresso dalle precedenti sentenze, ovvero che le gare in equivalenza per farmaci biotecnologici dovrebbero essere, in linea di principio, l'eccezione e limitate ai casi in cui le evidenze cliniche (discrezionalmente valutate) supportino tale scelta.

Sul tema delle gare a lotto unico, nel 2010 il TAR della Lombardia⁴⁸ ha accolto il ricorso di Hospira Italia contro l'Azienda Ospedaliera di Varese, richiedente l'annullamento di un bando di gara per una fornitura triennale di farmaci in quanto *“mancante di indicazioni da cui desumere la non fungibilità terapeutica dell'originatore con il biosimilare”*, sottolineando la violazione delle regole di *par condicio* che devono informare tutte le gare pubbliche e affermando che è *“di dubbia ragionevolezza porre in gara un prodotto che può essere offerto da un unico fornitore, in quanto coperto da brevetto”*. Il Consiglio di Stato ha poi respinto l'appello contro la sentenza sopra citata.

Parere opposto è stato espresso in alcune recenti sentenze. Il TAR della Regione Umbria⁴⁹, chiamato a pronunciarsi sui ricorsi di altre due aziende farmaceutiche (Sanofi-Aventis e Eli Lilly) ha specificato che non esiste *“perfetta fungibilità, a fini terapeutici, di prodotti diversi aventi a base il medesimo principio attivo”*, insistendo sulla diversità tra originatore e biosimilare fondata sul processo produttivo *in vivo*. Su questi elementi di unicità del processo produttivo dei farmaci biotecnologici, non immediatamente trasferibili da una linea produttiva ad un'altra, ha fondato le proprie decisioni il TAR della Regione Lazio⁵⁰. A seguito di ricorsi contro rinegoziazioni di prezzo richieste da diverse aziende sanitarie e basate sulle definizioni di prezzo di riferimento da parte dell'AVCP, il TAR ha ribadito la non equivalenza tra biosimilari e originatore, decretando che il prezzo (più basso) del

⁴⁸ TAR Regione Lombardia, ordinanza n. 653/2010 sul ricorso proposto da Hospira.

⁴⁹ TAR Regione Umbria, sentenze n. 254/2013 e n. 256/2013 su ricorso proposti da Sanofi-Aventis e Eli Lilly.

⁵⁰ TAR Regione Lazio, sentenza n. 6490/2013 su ricorso proposto da Janssen Cilag.

farmaco biosimilare non può essere utilizzato come parametro di riferimento dell'aggiudicazione di una gara.

7. Conclusioni

I diversi attori del SSN hanno acquisito la consapevolezza dell'importanza dei biosimilari. Il loro ruolo è stato ribadito dal recente *position paper* dell'AIFA che ha sottolineato come i meccanismi competitivi generati dalla presenza attuale e prospettica dei biosimilari possano facilitare l'accesso ai farmaci e la copertura finanziaria di nuove terapie a valore aggiunto per il sistema. Peraltro tale effetto competitivo si è estrinsecato in prezzi di aggiudicazione delle gare ben inferiori ai prezzi massimi di cessione anche degli stessi biosimilari, come evidenziato da Curto e colleghi (2013).

Tuttavia, in assenza almeno fino a maggio 2013 di un indirizzo da parte delle autorità centrali e, in particolare, di AIFA emergono sostanziali differenze tra Regioni nella regolamentazione specifica: alcune hanno affidato ai meccanismi competitivi di gara il ruolo di calmierazione dei prezzi, indipendentemente dalla circostanza che a vincere la gara fosse un originatore o un biosimilare e prevedendo comunque gare a lotti separati per evitare di imporre un solo farmaco (e restringendo quindi l'area di competizione di prezzo); altre hanno rafforzato i meccanismi competitivi, andando a prevedere gare in equivalenza terapeutica; altre ancora hanno assegnato alle aziende sanitarie ed ai loro operatori dei target di prescrizione dei biosimilari; altre infine hanno posto l'accento sul tema della continuità terapeutica, prevedendo un ruolo centrale dei biosimilari per i pazienti precedentemente non trattati e invitando alla cautela i clinici (e gli operatori sanitari) negli *switch* non solo da originatore a biosimilare, ma anche da originatore a originatore.

In questo contesto di forte variabilità inter-regionale, si è assistito ad un aumento della conflittualità tra terzo pagatore ed imprese, con un coinvolgimento sistematico degli organi di giustizia amministrativa (tribunali amministrativi regionali e Consiglio di Stato). Le relative sentenze presentano elementi di contraddittorietà, anche se l'indirizzo generale fornito è quello di evitare ogni automatismo nella gestione delle politiche di acquisto, di porre attenzione ad un eccessivo uso di meccanismi competitivi di prezzo, partendo dal presupposto che i biosimilari non sono generici e quindi non possono essere considerati equivalenti, e di lasciare comunque alle Regioni / aziende sanitarie la valutazione caso per

caso dell'applicazione di meccanismi concorrenziali, fino all'adozione di gare in equivalenza terapeutica anche per farmaci biotecnologici.

Tale orientamento presenta comunque elementi di contraddittorietà e di frequente confusione tra il concetto di equivalenza terapeutica ed equivalenza normativamente attribuita, per l'applicazione del prezzo di riferimento a tutti i farmaci con brevetto scaduto aventi lo stesso principio attivo, la stessa forma farmaceutica, lo stesso dosaggio per unità posologica. E' su quest'ultima che poggia, come ribadito da AIFA, la differenza tra generici e biosimilari; questi ultimi, infatti, non sono inseriti nelle liste di trasparenza e non sono assoggettati, qualora distribuiti sul territorio in regime convenzionale, al prezzo di riferimento.

L'auspicio è che nel futuro vi sia una maggiore concordanza (tra Regioni e tra terzi pagatori ed imprese) sulle opportunità offerte dai biosimilari, una forte attenzione alle nuove approvazioni ed al problema della trasferibilità delle evidenze cliniche sperimentali ad indicazioni non coperte dall'esercizio di comparabilità ed un indirizzo nazionale più specifico. Il rischio è infatti che il sistema venga interessato anche in futuro da ricorsi e sentenze, che, oltre al costo (quante risorse vengono spese per la gestione dei conflitti?) generano prese di posizione contraddittorie e spesso non risolutive e, di nuovo, diverse da Regione a Regione.

Tabella 4 - Un quadro sinottico delle iniziative regionali sui biosimilari

Regioni	Norma	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo su prescrizione pazienti drug-naive	Indirizzo su prescrizione pazienti in trattamento	Acquisti	Obiettivi specifici agli operatori	Altri aspetti	
Liguria	DGR 581 18-5-2012	Piano di qualificazione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera (2011-2012)	-	Nessuna indicazione specifica, ma esplicitata l'indifferenza rispetto al farmaco oggetto di scelta	Obbligo di continuità terapeutica, a meno che non siano emersi "inconvenienti" con il farmaco utilizzato	Insostenibilità dell'azienda produttrice dell'originatore della richiesta di essere esentata dalla procedura di gara	-	-
Piemonte	DGR 44- 1615 28-2-2011	Adozione dell'addendum al Piano di rientro e al Programma attuativo, commi da 93 a 97, della Legge 23 dicembre 2009, n. 191	Risparmio di € 0,6 mln (2011), € 0,72 mln (2012) (solo per epoetine e includendo, oltre ai biosimilari, la riduzione dei target di emoglobina per la prescrizione)	-	-	-	-	-
	DGR 51- 162228 28-2-2011	Attuazione del Piano di rientro regionale. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica	-	Si raccomanda l'utilizzo endovena dei biosimilari nei pazienti che iniziano la dialisi extracorporea (sia naive che quando già trattati nel predialisi con altri ESA). In quest'ultimo caso lo switch non è da considerarsi automatico.	-	-	-	<u>Monitoraggio</u> Per un periodo di 24 mesi è attuata la monitoraggio dei dosaggi utilizzati, dei target raggiunti e degli effetti collaterali riscontrati, con compilazione del File F per i pazienti in trattamento emodialitico (dove la somministrazione o la distribuzione del farmaco è eseguita in modo diretto)

Lombardia	DGR 3976 6-8-2012	Ulteriori determinazioni in ordine alla gestione del SSR per l'anno 2012 alla luce dei provvedimenti nazionali		Uso prescrizione alla dimissione dei farmaci biosimilari a pazienti di nuova diagnosi (“ <i>drug naïves</i> ”) in particolare nell’area della nefrologia, ematologia, endocrinologia e oncologia					<u>Prontuari alla dimissione</u> Inserimento biosimilari nei prontuari alla dimissione <u>Informazione</u> Percorsi di informazione e verifica interni a ciascuna struttura, anche d’intesa con la ASL.
Veneto	Nota Prot. 34258 25-1-2011	Parere espresso dalla Commissione Terapeutica del PTORV: Linee guida per l’impiego e l’acquisto dei farmaci biosimilari	-	Preferenza per biosimilare se a costo inferiore In caso di scelta diversa, il medico è tenuto a produrre specifica relazione per motivarne le scelta	Si ammette la non sostituibilità. Diritto alla continuità terapeutica potrebbe venir meno in caso di indicazioni scientifiche internazionali.	Solo farmaci inseriti in Prontuario Regionale Indicazione in gara della molecola (composizione), via di somministrazione, indicazioni terapeutiche e eventuali dosaggi Lotti (fabbisogni) separati tra pazienti drug-naive e pazienti in trattamento cronico	-	-	<u>Distribuzione</u> Preferenza per distribuzione diretta, rispetto alla distribuzione per conto ed in regime convenzionale.
	Nota Prot. 268242 6-6-2011	Note esplicative dell’obiettivo c.5 DGR 3140/2011, prescrizione di farmaci biosimilari	Target prescrittivo dell’80% per pazienti <i>drug naïves</i>	-	-	-	-	-	
	DGR 2369 29-12-2011	Integrazione obiettivi per l’anno 2012	Target prescrittivo del 20% per eritropoietine e del 65% per filgrastim	-	-	-	-	-	
Emilia Romagna	Doc. PTR n. 117 Ottobre 2010	La CRF, pur riconoscendo i limiti metodologici degli studi disponibili per filgrastim, ritiene i medicinali biosimilari del filgrastim ad oggi disponibili in Italia siano sovrapponibili al medicinale originator in termini di efficacia e sicurezza e pertanto ne approva l’inserimento in PTR.							
	Doc. PTR n. 119 Novembre 2012	La CRF ritiene sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza i medicinali biosimilari Epoetine alfa ed Epoetina zeta SB309 ai rispettivi originator così come l’originator epoetina teta rispetto all’originator epoetina beta. Pertanto la CRF ne approva l’inserimento in PTR nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate sebbene si osservino taluni limiti metodologici negli studi disponibili.							

Toscana	DGR 592 7-6-2010	Farmaci Biosimili: direttive alle Aziende sanitarie ed agli Estav della Regione Toscana	-	Il prescrittore, nel caso in cui ritiene di dovere indicare un medicinale diverso da quello aggiudicato , è tenuto a produrre specifiche relazione da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta Gli eventuali oneri economici aggiuntivi, derivanti dalla prescrizione dei farmaci in difformità di quanto sopra specificato non possono essere posti a carico del SSR	No sostituzione Per ogni passaggio in corso di trattamento, per lo stesso paziente, da un medicinale ad altro prodotto da una diversa azienda farmaceutica, deve essere prodotta specifiche relazione da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta	Indicazione in gara della molecola (composizione), via di somministrazione, indicazioni terapeutiche e eventuali dosaggi	-	-
Campania	Decreto 15 30-11- 2009	Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera	Obiettivo di risparmio medio per costo terapia di almeno il 40%	Obbligo di prescrizione dei biosimilari e di motivare la diversa scelta terapeutica In caso di non sufficiente risposta terapeutica, adeguatamente documentata, o di manifesta intolleranza al biosimilare, va comunque garantito il ricorso al farmaco "biologico"	Scelta terapeutica demandata al clinico	-	-	-

Decreto 44 14-7-2010	Misure di controllo della spesa farmaceutica ospedaliera	-	-	-	-	Direzioni sanitarie e Responsabil i centri di prescrizione rispondono, anche patrimonial mente, del mancato raggiungime nto di obiettivi di risparmio su pazienti drug-naive	<u>Informazione</u> Attività di formazione / informazione dei medici interessati
----------------------------	--	---	---	---	---	---	---

Decreto 34 20-3-2012	Misure di incentivazione della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci biosimilari	Tasso di utilizzo di farmaci biosimilari pari almeno all'incidenza dei pazienti naive sul totale dei pazienti dell'azienda sanitaria	Farmaco biosimilare, con costo terapia più basso, deve essere utilizzato come prima scelta per tutte le indicazione terapeutiche autorizzate, salvo diverso giudizio clinico In caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o al farmaco biologico (originatore) Se il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare sui pazienti naive il farmaco biosimilare al costo più basso, è tenuto a motivarlo su scheda paziente	-	Il rispetto degli obiettivi di prescrizione di farmaci biosimilari sarà utilizzato quale criterio per la conferma o chiusura del centro prescrittore Le misure previste costituiscono o obiettivi prioritari per i direttori generali e la loro attuazione sarà valutata ai fini della conferma o revoca dell'incarico medesimo	<u>Monitoraggio spesa</u> Comunicazione da parte dei Direttori Generali ai centri prescrittori della spesa relativa ai farmaci indotta dalle loro prescrizioni. Nei successivi 30 giorni, i centri prescrittori dovranno produrre adeguata motivazione dello scostamento rispetto all'obiettivo assegnato con il presente provvedimento e rispetto alla media aziendale
----------------------------	--	---	---	---	---	---

Molise	Decreto 5 10-2-2010 Decreto 81 23-11- 2010	Piano di contenimento spesa farmaceutica ospedaliera	Obiettivo di incremento dell'uso dei biosimilari	I farmaci biosimilari devono essere utilizzati come prima scelta, salvo diversa indicazione e/o giudizio clinico, oggetto di specifica relazione tecnica	Garanzia di impiego alternativo di un biosimilare (a prezzo più basso), salvo difforme giudizio clinico e condizioni di complessità assistenziale, oggetto di specifica relazione tecnica	-	Mancato raggiungime nto degli obiettivo rappresenta grave inadempien za ai fini della confermabil ità del DG dell'Azienda Sanitaria Regionale	-
Sardegna	DGR 20/5 26 Aprile 2011	Direttive alle Aziende Sanitarie per l'espletamento delle gare per l'approvvigionamento di farmaci ed emoderivati relativamente ai farmaci biosimilari	-	Trattamento con il medicinale aggiudicato Nel caso in cui il medico ritenga di dover attivare un trattamento farmacologico diverso da quello aggiudicato è tenuto a produrre specifica relazione con le motivazioni della scelta	Switch automatico non è ammesso In caso di <i>switch</i> su medicinale prodotto da un'azienda farmaceutica diversa, il medico dovrà indicare le motivazioni della scelta in una scheda paziente da inviare alla direzione sanitaria aziendale	Lotto unico, indicando esclusivamente la composizione (principio attivo), via di somministrazione, indicazioni terapeutiche e dosaggi	Le disposizioni della DGR rientrano tra gli obiettivi assegnati ai direttori generali	-

Bibliografia

AIFA (a cura di), I farmaci biosimilari. Position paper pubblicato il 13 maggio 2013. Scaricabile da www.agenziafarmaco.gov.it (ultimo accesso: 29 luglio 2013).

Curto S, Duranti L, Lo Muto, Garattini L, Le gare pubbliche per l'acquisto di farmaci biosimilari a livello regionale e di Area Vasta: un'indagine conoscitiva, Quaderni di Farmacoeconomia, 20 (Marzo 2013), 30-40.

Donnarumma E, Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari, Bollettino di Informazione sul Farmaco, XV N.3 2008, pp.198-199.

Documenti secondari

Politiche regionali sui biosimilari

Regione Basilicata, DGR 606 8/4/2010 *“Introduzione dell'utilizzo dei farmaci biosimilari per il trattamento dei nuovi pazienti drug naïves”*.

Regione Campania, decreti commissariali n. 15/2009 (*“Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera”*), n. 44/2010 e n. 34/2012 (*“Incentivazione dell'uso dei farmaci biosimilari”*).

Regione Liguria, Giunta Regionale, *“Piano di qualificazione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera 2011-2012”*.

Regione Lombardia, Deliberazione IX/3976 del 6/8/2012 *“Obiettivo: uso e prescrizione alla dimissione di farmaci biosimilari a pazienti drug naïves”*.

Regione Molise, decreti commissariali n. 5/2010 e n. 81/2010.

Regione Piemonte, deliberazioni della Giunta Regionale n. 44-1615/2011 e n. 49-1620/2011 (*“Attuazione del piano di rientro. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi e dei fattori stimolanti la crescita della serie granulocitaria nei pazienti oncologici ed oncoematologici”*) e n. 51-1622/2011 (*“Attuazione del piano di rientro regionale. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica”*).

Regione Toscana, Delibera n. 592 del 07 giugno 2010. Oggetto: *“farmaci biosimili: direttive alle aziende sanitarie e agli Estav della Regione Toscana”*.

Regione Veneto, Giunta Regionale *“Linee guida per l'impiego e l'acquisto dei farmaci biosimilari. Parere espresso dalla Commissione Terapeutica del PTORV in data 11.11.2010”*, Nota prot. 258242 e DGR n. 2369/2011.

Decisioni giurisprudenziali

Consiglio di Stato, Sentenza del 20 giugno 2007. Parere espresso su richiesta della Regione Molise.

TAR Regione Emilia Romagna, Sentenza n. 01/2009 sul ricorso proposto da Sanofi-Aventis.

TAR Regione Lazio, Sentenza n. 6490/2013 su ricorso proposto da Janssen Cilag.

TAR Regione Lombardia, Ordinanza n. 653/2010 sul ricorso proposto da Hospira.

TAR Regione Toscana, Ordinanza n. 1744/2012, su ricorso proposto da Abbott (ora Abbvie).

TAR Regione Umbria, Sentenze n. 254/2013 e n. 256/2013 su ricorso proposto da Sanofi-Aventis e Eli Lilly.

II.4 Politiche di monitoraggio e governo delle dinamiche prescrittive

II.4.1 Monitoraggio dei farmaci biotecnologici e relative patologie mediante registro: mappatura, utilizzo dei dati di registro ed elementi di criticità

Patient registries represent an established reality in the Italian context, with over 170 databases monitoring patients with different diseases. Registries potentially allow monitoring disease prevalence and incidence, identifying and preventing risk factors, evaluating safety, effectiveness and costs of new treatments, and monitoring clinical pathways. This chapter provides an overview of Italian registries, both at the local and national level, investigating their purposes and uses. The objective is to determine whether the potential of registries has been fully exploited or whether the data collected could be of a greater support for healthcare decision-makers.

1. Introduzione

Secondo quanto stabilito dall'OMS, l'espressione "registro pazienti" indica un programma attraverso cui sono raccolte, in maniera sistematica e con una precisa finalità, informazioni uniformi su un determinato gruppo di pazienti (Brooke, 1974). Se il database è ben progettato, il registro può fornire dati sulla reale diffusione di determinate patologie o trattamenti, sulla pratica clinica effettiva, sugli esiti delle terapie e sulla sicurezza e efficacia comparata (Gliklich, 2010).

Oggetto di questa analisi sono due tipologie di registri: i registri di patologia e i registri farmaco. I primi hanno come oggetto di monitoraggio un gruppo di pazienti affetti da una determinata patologia. Lo scopo di questi registri può essere limitato alla raccolta di dati epidemiologici sulla malattia interessata per comprenderne l'evoluzione, oppure ampliarsi all'indagine dei fattori di rischio della malattia e all'appropriatezza dei trattamenti farmacologici (e non) ricevuti da questi pazienti, nonché alla rilevazione dei consumi delle risorse per le patologie interessate. I registri farmaco, invece, hanno come target i pazienti che stanno seguendo un particolare trattamento farmacologico: questo tipo di registro è

particolarmente rilevante per il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza di nuovi farmaci introdotti sul mercato. L'AIFA, ad esempio, utilizza i registri farmaco come strumento a supporto del monitoraggio dell'appropriatezza d'uso e degli accordi di rimborso condizionato, particolarmente applicati in campo oncologico.

L'Italia presenta un'ampia diffusione di entrambe le tipologie di registri sia a livello locale che sull'interno territorio nazionale (cfr paragrafo 3 per le definizioni adottate). Esistono registri che raccolgono dati relativi solo a un determinato setting (es. registri ospedalieri), mentre i registri di popolazione si distinguono per la copertura ampia di un territorio con la possibilità di trarre delle conclusioni di carattere generale ed affidabili per un dato territorio (AIOM, 2012).

2. Obiettivi, fonti e metodi

L'analisi si propone i seguenti obiettivi i) fornire una mappatura del panorama dei registri di patologia e farmaco in Italia; ii) individuare le caratteristiche delle diverse esperienze, dal livello nazionale a quello locale; iii) individuare le principali criticità e delineare i possibili trend di sviluppo futuri. Un tentativo esistente in questo senso è il progetto AIDA (Atlante Italiano Database Amministrativi), che ha effettuato nel 2007 una mappatura delle banche dati sanitarie in Italia, includendo anche alcuni registri di patologia reperibili. Le fonti utilizzate per la mappatura AIDA sono tuttavia principalmente siti istituzionali facenti capo al SSN⁵¹, escludendo quasi interamente le società scientifiche che rappresentano invece uno dei maggiori promotori dei registri.

Allo scopo di individuare i registri è stata effettuata una ricerca all'interno dei siti web delle società scientifiche italiane. Attraverso l'elenco pubblicato sul sito della Federazione Società Medico Scientifiche Italiane (FISM) sono state individuate 162 società scientifiche rilevanti ai fini di questa analisi ([Allegato 7](#)). La ricerca si è limitata alle società riguardanti patologie

⁵¹ Le fonti dei dati utilizzati per la mappatura dei database amministrativi in sanità effettuate nell'ambito del progetto AIDA sono principalmente siti facenti capo al SSN: Ministero della Salute, Istituto Superiore Sanità, ASSR, AIFA, PEDIANET (sistema di raccolta di dati epidemiologici in campo pediatrico), Centro Studi GISED (in ambito dermatologico), Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Istituto Mario Negri, Farindustria, CNR, Società Italiana Epidemiologia Pediatrica, Società Italiana Statistica Medica, Società Italiana di Biometria, Associazione Italiana di Epidemiologia.

per i quali esistano delle terapie farmacologiche di natura biotecnologica. Le patologie considerate sono elencate in [Allegato 16](#).

La ricerca all'interno dei siti è stata effettuata utilizzando una combinazione di parole chiave [(nome della patologia) e "registro"]. In caso di assenza un motore di ricerca all'interno del sito, sono state consultate le sezioni dello stesso riferite alle ricerche e progetti in corso. Al fine di integrare i risultati ottenuti è stata condotta una ricerca per parole chiave su Google ["registro pazienti" e (nome della regione)], in modo da includere i registri regionali non rilevati sui siti delle società scientifiche a livello nazionale.

Per ciascun registro individuato sono state estratte le informazioni necessarie a completare il quadro sinottico ([Allegato 8](#)). Laddove possibile, i dati reperiti sono stati integrati con una serie di interviste telefoniche semi-strutturate con i responsabili del registro stesso (11 registri)⁵².

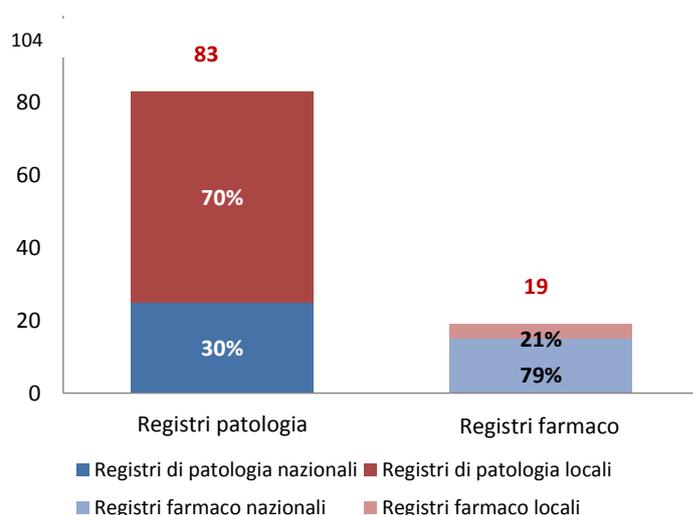
Sono considerati registri a carattere nazionale i registri la cui denominazione ufficiale riporta il termine "nazionale" o "italiano" e che raccolgono dati da tutto il territorio italiano (seppur non con un copertura al 100%). Sono considerati registri locali i registri a carattere regionale, provinciale o a livello di singola struttura, che non siano centri operativi per la raccolta dati locale di un registro nazionale. Qualora i dati dei centri operativi (spesso indicati anche con il termine "registri") locali confluiscono in un registro nazionale, è stato contato solo quest'ultimo ai fini della mappatura. E' il caso ad esempio del Registro Nazionale Mesoteliomi, che aggrega i dati provenienti dai Centri Operativi Regionali. Diversamente, laddove non esista un registro nazionale bensì un network di registri locali, questi ultimi sono stati conteggiati separatamente. E' il caso dei registri tumori regionali e provinciali, che sono accreditati dall'Associazione Italiana Registri Tumori, associazione che funge da raccordo metodologico e aggregatore di dati ma non si costituisce come registro nazionale autonomo.

⁵² E' stato possibile contattare telefonicamente o per email i responsabili dei seguenti registri: Registro Italiano per l'Idrosadenite Suppurativa, Registro tumori della Provincia di Trento, Registro Pazienti Neuromuscolari, Registro interregionale dei pazienti con sclerosi multipla in terapia immunosoppressiva con monitoraggio degli eventi avversi e delle riattivazioni virali, Registro Clinico Nazionale sul Melanoma, Registro tumori dell'Alto Adige-Tumorregister SüdTirol, Registro tumori di Siracusa, Registro mesoteliomi Sicilia, Registro dei tumori coloretali di Modena, Reuma record, Registro Italiano Insufficienza Respiratoria.

3. Quadro generale dei registri in Italia

Dalla ricerca effettuata a maggio 2012 risultano presenti sul territorio italiano 102 registri di patologia e farmaco e 73 centri operativi locali (in genere regionali o provinciali) afferenti a diversi registri nazionali di patologia (*Allegato 7*). Tra i 102 registri individuati, oltre l'80% ha come oggetto il monitoraggio di una specifica patologia, mentre risultano 19 registri farmaco, di cui oltre il 60% promossi da AIFA (*Figura 1*). Nonostante ogni registro AIFA contenga più schede farmaco riferite a diversi prodotti, ai fini dell'analisi sono stati conteggiati come registri i programmi generali all'interno dei quali sono collocati i singoli farmaci⁵³. Due registri AIFA considerati (PSOCARE e il registro dei farmaci cardiovascolari) non sono più attivi. Sono stati esclusi dall'analisi registri riferiti a interventi chirurgici e impianto di dispositivi, ad esempio per pazienti ricoverati in seguito ad un trauma.

Figura 1 - Registri di patologia e farmaco in Italia

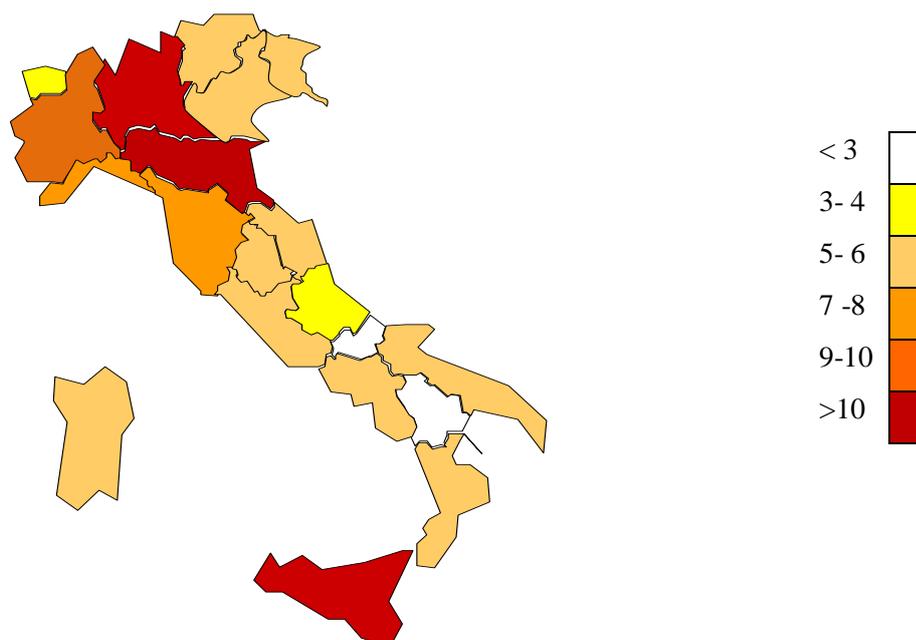


Circa l'80% dei registri farmaco è a livello nazionale e solo quattro registri hanno carattere locale. Per quanto concerne i registri di patologia, circa il 30% è a carattere nazionale, con una copertura più o meno ampia del territorio. Il restante 70% dei registri è a livello locale (regionale, provinciale o di singola azienda sanitaria), aspetto che evidenzia una forte frammentazione nello scenario attuale dei registri in Italia e la difficoltà nel poter avere dati complessivi a livello nazionale. A questi si aggiungono 73 centri operativi regionali che raccolgono dati a livello locale (es. regionale) ma che fanno confluire i propri dati (o parte di

⁵³ I programmi generali sono i seguenti: farmaci per malattie respiratorie, farmaci antidiabetici, farmaci antineoplastici, farmaci dermatologici, farmaci neurologici, farmaci oftalmici, farmaci orfani, farmaci per la cura dell'osteoporosi, sistema PSOCARE, farmaci antireumatici, farmaci antiepatiti, farmaci cardiovascolari.

essi) in un registro nazionale. Se consideriamo sia i registri a carattere locale sia i centri operativi locali, notiamo una maggior concentrazione nell'area centro-settentrionale, ad eccezione della Sicilia che ha lo stesso numero di registri di Emilia Romagna e Lombardia (Figura 2).

Figura 2 Collocazione geografica dei registri locali di patologia e farmaco

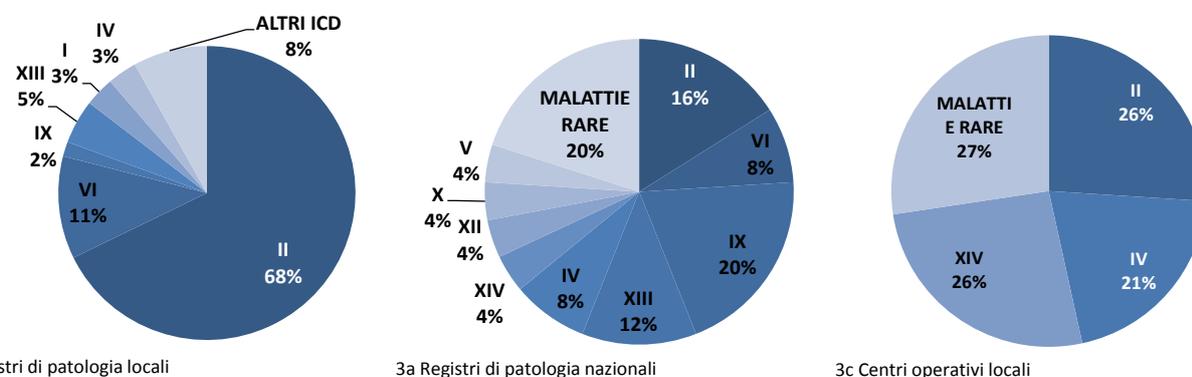


Come rilevato dalla [Figura 3](#), i registri di patologia locali tendono a concentrarsi (68% dei casi) sulle neoplasie (Capitolo II del sistema di classificazione ICD-10). Tale dato deriva dalla forte presenza di registri tumori a livello locale e regionale. Considerando i registri nazionali, l'importanza relativa dei registri che raccolgono dati sui tumori risulta ridimensionata (16%), mentre assumono rilevanza i registri relativi ai disturbi del sistema circolatorio e alle patologie muscolo scheletriche e connettivali (capitoli IX e XIII dell'ICD-10). I centri operativi regionali riguardano in maniera abbastanza bilanciata le neoplasie (centri operativi del Registro Mesoteliomi), i disturbi genitourinari (Centri operativi del Registro di dialisi e trapianto), le malattie rare (centri riferiti al Registro Nazionale Malattie Rare) e le malattie endocrine (i diversi centri del Registro diabete).

I registri delle malattie rare sono stati considerati come un gruppo a sé stante dal momento che, come emerge nel rapporto ISTISAN 2011, la classificazione ICD-10 non risulta soddisfacente per la mappatura di questo tipo di patologie (poche sono codificate in maniera univoca, altre sono codificate all'interno di gruppi, altre ancora non sono tracciate dal sistema

di codificazione).

Figura 3 - Registri di patologia per capitolo ICD 10



ICD 10
II Neoplasie
VI Neuropatie
IX Disturbi del sistema circolatorio
XIII Patologie muscoloscheletriche e connettivali
I Malattie infettive e parassitarie
IV Malattie endocrine, nutrizionali e metaboliche
XIV Disturbi genitourinali
XII Dermatopatie
X Disturbi del sistema respiratorio
XVII Malformazioni e anomalie cromosomiche
III Malattie del sangue e sistema immunitario
V Patologie mentali e del comportamento
Altro: Registro regionale resistenze microbiche (FVG)
Malattie rare: Registri locali e nazionale delle malattie rare ⁵⁴

4. Caratteristiche dei registri

In seguito alla mappatura dei registri sono state raccolte informazioni analitiche sugli stessi. Le variabili prese in considerazione riguardano l'oggetto dell'attività del registro, gli enti coinvolti, la durata, gli obiettivi e i risultati raggiunti (cfr. Allegato 8 per l'elenco dettagliato degli elementi d'analisi raccolti). Nel prosieguo sono quindi presentati i risultati di questa ricerca, organizzati per gruppo di registri con la distinzione tra registri di patologia e di farmaco.

⁵⁴ I registri delle malattie rare sono stati considerati come un gruppo a se' stante dal momento che, come emerge nel rapporto ISTISAN 2011, la classificazione ICD-10 non risulta soddisfacente per la mappatura di questo tipo di patologie (poche sono codificate in maniera univoca, altre sono codificate all'interno di gruppi, altre ancora non sono tracciate dal sistema di codificazione).

I registri di patologia

I registri tumori

Come evidenziato nella [Figura 3](#), le neoplasie rappresentano la patologia più frequentemente oggetto di monitoraggio attraverso lo strumento del registro. Oltre ai registri sui mesoteliomi (di cui al paragrafo successivo), rientrano in questa categoria i registri tumori, la maggior parte dei quali afferenti all'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM). Dalla mappatura effettuata risultano solo due registri tumori gestiti da altri enti: il Registro Italiano del Tumore alla Mammella in Stadio T4 dell'AIOM e il Primo Registro Italiano delle Metastasi Polmonari dell'Associazione Mantovana Operati al Polmone (AMOP).

I registri tumori rappresentano un sistema per la tracciatura di informazioni epidemiologiche (dati di prevalenza ed incidenza), sul percorso diagnostico-terapeutico e sugli esiti (mortalità e sopravvivenza relativa) riferiti ai tumori rispetto ad una specifica popolazione (provinciale nel caso dei registri AIRTUM). I dati raccolti dai registri si riferiscono alle prestazioni offerte ai malati di cancro a livello ospedaliero e non permettono di rilevare quanto consumato dai pazienti stessi durante il periodo di riabilitazione attraverso l'assistenza territoriale.

I registri tumori sono attivi in Italia dalla fine degli anni '70: il primo registro attivo fu quello di Varese nel 1976. Ad oggi (maggio 2013) sono presenti 38 registri tumori locali, che coprono il 47 per cento della popolazione. In Italia, a differenza di altri Paesi europei in cui le rilevazioni epidemiologiche sui tumori avvengono a livello centralizzato, non esiste un registro nazionale bensì diversi registri locali/provinciali. L'AIRTUM, nata nel 1996, svolge un ruolo di "raccordo metodologico" tra i registri locali, sostenendo le attività di ricerca collegate ai registri e l'attività editoriale e aggregando i dati per gli studi a carattere nazionale (www.registri-tumori.it: data ultimo accesso, maggio 2013).

I registri facenti parte della rete AIRTUM mostrano una maggiore concentrazione nelle Regioni del Nord. La copertura è infatti elevata nell'Area Nord-orientale (69%) e Nord-occidentale (55%), e minore nella zona dell'Italia centrale (26%) e al Sud (40%). Da notare che il dato del Sud Italia è soprattutto determinato dalla buona copertura nella zona insulare (www.registri-tumori.it: data ultimo accesso, maggio 2013). La Tabella 1 riassume le principali caratteristiche dei registri tumori.

Tabella 1 Caratteristiche dei registri tumori

Nome registro (classificazione)	Registri tumori AIRTUM (locali/provinciali)
Patologia	Tumori (elenco in Allegato 9)
Copertura geografica	Italia
Istituto promotore e sponsor	AIRTUM
Popolazione target	Popolazione sul territorio nazionale (copertura del 47%)
Anno di avvio	1976 (AIRTUM dal 1996)
Temporaneo/Permanente	Permanente
Obiettivi	<ul style="list-style-type: none">- Raccolta dati epidemiologici,- Valutazione dei programmi di prevenzione e screening- Valutazione della qualità e dell'impatto della diagnosi e della cura- Identificazione dei fattori di rischio (ambientali, genetici)
Dati raccolti	Dati anagrafici di base (sesso, età, data e luogo nascita, residenza), caratteristiche del singolo tumore (sede, morfologia e comportamento), stadio tumorale, grading, eventuale marker tumorale, stato recettoriale, indicatori biologici, tipo di intervento, trattamenti effettuati, stato di screening. I dati provengono dalle seguenti fonti: schede di dimissione ospedaliera (SDO), archivi di anatomia e citologia patologica, cartelle cliniche, certificati di morte.
Inserimento dati	Registri locali/provinciali
Controlli di qualità	Controllo di qualità da parte dei registri locali prima dell'invio alla banca nazionale e controllo ex post. Gli indicatori di qualità testimoniano un buon livello di completezza. I dati AIRTUM sono costantemente inclusi nelle pubblicazioni internazionali sul tema.
Accessibilità	Indicatori epidemiologici accessibili attraverso ITACAN. Per ulteriori dati a scopi scientifici è necessario inviare una richiesta ai direttori dei singoli registri illustrando il progetto di ricerca
Pubblicazioni dei risultati	Rapporti annuali AIRTUM disponibili sul sito (registri-tumori.it) Rapporti internazionali EUROCORE, IARC, Atlante regioni alpine. Pubblicazioni scientifiche

Oltre ai registri tumori, la rete AIRTUM promuove anche cinque registri specializzati. La specializzazione può riguardare la tipologia di cancro o le caratteristiche della popolazione. Nella prima categoria rientrano il Registro dei tumori colon-rettali di Modena, il Registro mesoteliomi della Regione Liguria e il Registro dei tumori alla mammella di Palermo. Sono invece dedicati alla popolazione infantile i Registri dei tumori infantili delle Marche e del Piemonte: questi ultimi due registri coprono una popolazione di circa 700.000 bambini tra 0 e

14 anni e 250.000 adolescenti tra i 15 e i 19 anni. I registri forniscono la base per studi sulla pratica clinica (es. aderenza alle linee guida) e linee di indirizzo sulla pianificazione delle attività sanitarie regionali (es. efficacia dei programmi di prevenzione del cancro). Alcuni esempi del tipo di risultati del lavoro dei registri tumori con il lavoro congiunto svolto da AIRTUM sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2 Alcuni risultati del lavoro condotto da AIRTUM

Progetto	Oggetto	Alcuni risultati	Riferimenti
IMPATTO	Screening mammografico	<ul style="list-style-type: none"> - Buona adesione media nazionale, con criticità regionali nel Centro sud. - Divario tra estensione teorica e effettiva e mancanza di continuità nel flusso degli inviti (ogni due anni, secondo il protocollo di screening) - L'apertura di un programma di screening in una determinata zona corrisponde ad una riduzione della mortalità per tumore alla mammella del 25% tra le donne dell'area (impatto sulla comunità) e del 45% tra le donne che hanno effettuato almeno una mammografia (impatto individuale) 	<p>Osservatorio Nazionale Screening, 2011. Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. [online]] < http://www.registri-tumori.it/cms/files/impatto.pdf > [Ultimo accesso: giugno 2013]</p>
EUROCARE 5	Tumori (melanoma, mammella, colon, polmone stadio I)	<ul style="list-style-type: none"> - Disuguaglianze interregionali nell'applicazione dei percorsi di cura raccomandati dalle linee guida ESMO (European Society for Medical Oncology). - La scarsa applicazione di trattamenti chirurgici conservativi non ha ripercussioni sulla sopravvivenza dei pazienti con tumore alla mammella ma influenza la qualità della vita e la presenza di effetti collaterali. 	<p>Sant M, et al, 2012. Regional inequalities in cancer care persist in Italy and can influence survival. <i>Cancer Epidemiol.</i> 2012, 36(6):541-7.</p> <p>Mincozzi P et al, 2012. Differences in stage and treatment of breast cancer across Italy point to inequalities in access to and availability of proper care. <i>Tumori.</i> 2012 98(2):204-9.</p> <p>Mincozzi P et al. Looking at differences in stage and treatment of colorectal cancers across Italy: a EUROCORE-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389351 Tumori, 2012 Nov;98(6):671-7</p>

PROGETTO MELANOMA	Melanoma	<i>- Evidenza di picchi stagionali nella diffusione del melanoma maligno cutaneo (CMM), soprattutto estivi</i> <i>- Maggiore probabilità per i pazienti affetti da CMM di sviluppare altri tipi di tumori.</i>	Crocetti E, et al. The risk of developing a second, different, cancer among 14 560 survivors of malignant cutaneous melanoma: a study by AIRC (the Italian Network of Cancer Registries) Melanoma Res 2008; 18:230–234 Crocetti E, et al. Strong seasonality in the diagnosis of skin melanoma in Italy: the Italian Network of Cancer Registries (AIRC) study Tumori 2009; 95: 665-668
----------------------	----------	---	--

Fonte www.registri-tumori.it, data ultimo accesso, maggio 2013.

I registri sui mesoteliomi

Il Registro nazionale mesotelioma (ReNaM) nasce nel 2003 con il decreto n. 31 del 7 febbraio, all'interno del Dipartimento Medicina del Lavoro dell'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL). Il registro nasce con l'obiettivo di sorveglianza epidemiologica del mesotelioma maligno, una patologia tumorale molto frequentemente causata dalla prolungata esposizione all'amianto. Il registro raccoglie tutti i dati di mesotelioma maligno della pleura, del peritoneo, del pericardio, della tunica vaginale e del testicolo, diagnosticati tra il 1993 e il 2008 (www.inail.it: data ultimo accesso, maggio 2013).

Il ReNaM è strutturato come un network di COR (Centri Operativi Regionali), che si occupano della raccolta di informazioni sul territorio. I centri o registri mesoteliomi regionali sono attualmente 19: non esiste il COR in Molise e nella Provincia Autonoma di Bolzano. Tuttavia non tutti i dati regionali sono da considerarsi rappresentativi della popolazione. L'INAIL ha infatti rilevato nel corso degli anni una certa difficoltà nel reperimento delle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) che rappresentano un importante strumento di controllo della completezza della casistica. E' quindi probabile che per alcune Regioni (in particolare Abruzzo, Calabria e Sardegna) l'incidenza sia sottostimata (INAIL, 2012). Il COR Ligure è anche accreditato dall'AIRC (www.registri-tumori.it: data ultimo accesso, maggio 2013). I dati raccolti dal registro forniscono la base per analisi generalmente di tipo descrittivo dell'incidenza e dell'esposizione delle persone affette da mesotelioma. L'obiettivo è quello di raccogliere informazioni sull'esposizione all'amianto nei contesti occupazionali e mappare la diffusione del mesotelioma (ISPELS, 2002). La **Tabella 3** riassume le caratteristiche del Registro nazionale e dei centri operativi regionali.

Tabella 3 Caratteristiche del ReNaM e registri regionali mesotelioma

Nome registro	Registro nazionale mesotelioma e COR regionali
Patologia	Tumore (mesotelioma maligno)
Copertura geografica	Italia
Istituto promotore e sponsor	INAIL
Popolazione target	Popolazione sul territorio nazionale
Anno di avvio	2003
Temporaneo/Permanente	Permanente
Obiettivi	<ul style="list-style-type: none">- Raccolta dati epidemiologici- Identificazione dei fattori di rischio (settori produttivi a rischio esposizione amianto, contaminazioni ambientali)
Dati raccolti	La raccolta dati avviene attraverso interviste dirette o indirette (con un parente del paziente) che prevedono domande su anamnesi professionale, abitudini di vita, storia residenziale. Alcuni COR rilevano questi dati con l'aiuto dei Dipartimenti di prevenzione delle ASL
Inserimento dati	COR
Controlli di qualità	Vengono effettuati controlli sui dati del registro attraverso l'incrocio con le SDO e le schede ISTAT sui decessi
Accessibilità	ND
Pubblicazioni dei risultati	Misure di incidenza, sopravvivenza ed esposizione ad amianto per i casi incidenti nel periodo 1993-2008 Rapporti annuali (il più recente è il IV rapporto ReNaM del 2012). Articoli scientifici.

Fonte Quarto rapporto INAIL

Il registro italiano e i registri regionali di dialisi e trapianto

Il Registro Italiano Dialisi e Trapianto (RIDT), promosso dalla Società Italiana di Nefrologia, raccoglie informazioni dai registri regionali di dialisi e trapianto a sostegno della ricerca scientifica e sul tema del governo clinico (Società Italiana Nefrologia RIDT, 2013). Il registro ha una struttura federativa, ovvero ogni registro regionale ha libertà di scelta rispetto alle variabili da tracciare. Il primo report ufficiale del RIDT venne presentato nel 1997 e l'ultima versione (2012) copre tutte le Regioni tranne il Molise, che tuttavia ha avviato la raccolta dati. In futuro il RIDT prevede di ampliare, nel rispetto della struttura federativa, la richiesta di dati alle Regioni: l'obiettivo è di trasformare il registro da semplice raccolta di informazioni epidemiologiche a strumento di controllo dell'appropriatezza e della qualità delle prestazioni. La [Tabella 4](#) illustra in sintesi le caratteristiche del RIDT.

Tabella 4 - Caratteristiche del RIDT e registri regionali dialisi e trapianto

Nome registro	Registro italiano dialisi e trapianto e registri regionali
Patologia	Insufficienza renale cronica. Pazienti in trattamento sostitutivo della funzione renale, dialisi o sottoposti a trapianto di rene
Copertura geografica	Italia
Istituto promotore e sponsor	SIN
Popolazione target	Non specificata
Anno di avvio	1997
Temporaneo/ Permanente	Permanente
Obiettivi	- Raccolta dati epidemiologici sui pazienti in trattamento sostitutivo della funzione renale trattati in Italia
Dati raccolti	Anagrafica: dati anagrafici del paziente, nefropatia di base (utilizzando la classificazione ERA-EDTA), data del primo trattamento, data e causa della morte, caratteristiche fisiche del paziente (peso, altezza). Eventi: tipo di trattamento (es. dialisi peritoneale), sottotipo di trattamento (es. dialisi peritoneale ambulatoriale continua CAPD), sede del trattamento (es. dialisi ospedaliera). Co-morbilità. Esami: emoglobina inizio, emoglobina annuale, data emoglobina annuale.
Inserimento dati	Referenti regionali
Controlli di qualità	I dati sono sottoposti ad una serie di controlli di qualità attraverso algoritmi preimpostati.
Accessibilità	Può essere effettuata una richiesta di accesso per specifici progetti di ricerca.
Pubblicazioni dei risultati	Informazioni di carattere epidemiologico: incidenza, prevalenza, mortalità, sopravvivenza. Rapporti annuali nazionali e rapporti interregionali (es. Emilia R., Toscana e Liguria nel 2009).

Fonte RIDT 2007, Nordio et al. 2005

Il Registro nazionale e registri regionali malattie rare

Il Registro nazionale malattie rare è stato istituito nel 2001 dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), con lo scopo di raccogliere informazioni epidemiologiche sulle malattie rare, monitorando allo stesso tempo il ritardo diagnostico di queste patologie (generalmente ereditarie) e la mobilità sanitaria dei pazienti affetti (www.iss.it: data ultimo accesso, maggio 2013; DM 279/2001). In molte Regioni l'attività di raccolta dati sul territorio è riscontrabile già prima del 2001. L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito che, a partire dal 2008, tutte le Regioni attivassero un registro (tranne Piemonte e Valle d'Aosta che hanno un unico registro), garantendo così una copertura più omogenea sul territorio nazionale. La Tabella 5 riporta l'elenco degli ICD-9 di appartenenza delle oltre 500 malattie rare segnalate

nel registro (per l'elenco completo si veda il Rapporto ISTISAN 2011).

Tabella 5 - Frequenza delle condizioni rare segnalate al Registro per categoria ICD-9 (periodo 30/06/2007-30/06/2010)

Condizioni rare	Frequenza	%
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (Cod. ICD-9-CM da 320 a 389)	19535	21,05
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (Cod. ICD-9-CM da 390 a 459)	19126	20,60
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari (Cod. ICD-9-CM da 240 a 279)	17594	18,95
Malformazioni congenite (Cod. ICD-9-CM da 740 a 759)	13963	15,04
Malattie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (Cod. ICD-9-CM da 710 a 739)	8798	9,48
Tumori (Cod. ICD-9-CM da 140 a 239)	4082	4,40
Malattie del sistema circolatorio (Cod. ICD-9-CM da 390 a 459)	3976	4,28
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo (Cod. ICD-9-CM da 680 a 709)	3183	3,43
Malattie dell'apparato digerente (Cod. ICD-9-CM da 520 a 579)	1229	1,32

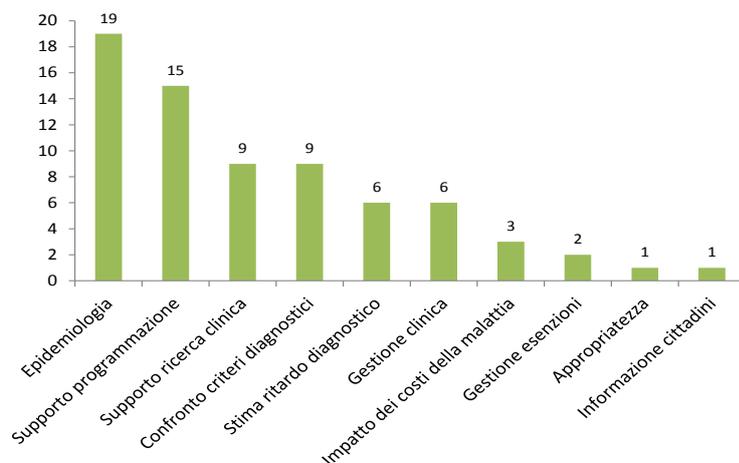
Fonte Rapporto ISTISAN 2011

I dati sempre presenti all'interno dei registri sono di natura anagrafica e relativi alla patologia. Le variabili obbligatorie sono infatti: a) identificativo univoco dell'utente, con le informazioni derivanti dall'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari (flussi di controllo nazionale, regionale e aziendale) compensazione della mobilità sanitaria (data di nascita, sesso e residenza); b) la condizione vivo-morto ed eventuale data del decesso; c) diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001); d) Regione, ente, struttura dove è stata effettuata la diagnosi; e) data di inizio della malattia; f) data della diagnosi; g) farmaco orfano erogato (ISTISAN 2011).

Esistono poi alcune variabili facoltative che possono essere incluse: criteri diagnostici, esami clinici, di laboratorio, e strumentali alla diagnosi e al follow-up, farmaci prescritti, decesso del paziente.

Attraverso una rielaborazione delle schede regionali pubblicate nel rapporto ISTISAN 2011 è stato possibile individuare le caratteristiche principali dei registri regionali per le malattie rare (in Allegato 10 sono presentate due tabelle con i risultati dettagliati delle analisi). In base a quanto stabilito dall'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, tutti i registri regionali avrebbero dovuto essere attivati nel 2008: tuttavia, nel 2011, quattro regioni non avevano ancora avviato le attività. Come illustrato in Figura 4, la quasi totalità dei referenti regionali dichiara di raccogliere dati a scopi epidemiologici (19 su 20), e oltre il 70% afferma che le informazioni raccolte sono utilizzate a supporto della programmazione regionale. Poco meno della metà dei registri utilizza i dati a supporto della ricerca clinica sulle malattie rare, promuovendo il confronto tra operatori sanitari sui criteri diagnostici da utilizzare. In sei Regioni le informazioni sono utilizzate per rilevare il ritardo nella diagnosi (valutato come periodo che intercorre tra l'esordio della malattia, identificato nella data a cui si possono far risalire i primi sintomi riconducibili alla malattia, e la data della diagnosi) e per programmare la gestione clinica del paziente. Due Regioni esplicitano tra gli obiettivi del registro la gestione delle esenzioni. In tre Regioni invece è stato dichiarato l'utilizzo dei registri al fine di valutare l'impatto della malattia in termini di costo e utilizzo delle risorse. Infine, la Regione Lazio dichiara di utilizzare il registro per controlli sull'appropriatezza delle prestazioni, mentre il Veneto per "informare cittadini e associazioni di pazienti sui benefici cui hanno diritto, nonché sull'organizzazione prevista e la disponibilità di interventi rivolti alle persone con malattia rara" (ISTISAN 2011, p.53).

Figura 4 - Obiettivi dei registri regionali per le malattie rare (n=20*)



* la Regione Campania non riporta all'interno della scheda gli obiettivi
Fonte: elaborazione su dati ISTISAN 2011

Oltre alla copertura dei proprio residenti, in 14 Regioni sono tracciati nel registro anche i casi di malattie rare di cittadini non residenti. Cinque Regioni dichiarano che non è obbligatorio essere iscritti al registro per ottenere l'esenzione, mentre quattro Regioni dichiarano esplicitamente tale obbligo, facilitando così una più ampia copertura della casistica sul territorio.

Il rapporto ISTISAN 2011 segnala la necessità di migliorare la qualità dei dati inviati dai registri regionali. Non tutti i registri infatti sono completamente informatizzati: il rilevamento dei dati in Molise, Abruzzo e Campania è ancora cartaceo. Inoltre solo in nove casi le Regioni dichiarano di effettuare qualche tipo di controllo di qualità delle informazioni raccolte e validazione dei dati. Inoltre, nel 60% dei casi i dati raccolti non vengono integrati con nessun'altra fonte informativa (SDO, anagrafe, registri esenzioni; [Figura 5](#)).

Figura 5 Numero di registri regionali per le malattie rare integrati con altre fonti informative

Database di integrazione	N registri
Anagrafe e registri nascite	2
Anagrafe sanitaria	1
Flusso A - SDO	2
Flusso C - Specialistica ambulatoriale	1
Flusso dei dati sulla riabilitazione (non presente in tutte le Regioni)	1
Registro esenzioni	2
Registro IMER malformazioni congenite	1
Richieste Asl farmaci fascia C/off label	1
Altri sistemi informativi non specificati Sistemi informativi sanitari regionali	3

Fonte: elaborazione su schede regionali ISTISAN 2011

Infine, sempre secondo le schede regionali ISTISAN, oltre la metà dei registri regionali (12) non ha all'attivo alcuna pubblicazione. In quattro casi (Abruzzo, Marche, Sardegna e Umbria) questo risulta in aperto contrasto con l'obiettivo dichiarato di "supporto della ricerca clinica" dei registri. I dati di tre registri regionali (Lombardia, Piemonte, Veneto) e della Provincia Autonoma di Bolzano sono stati presentati a conferenze nazionali o internazionali. Nelle rimanenti Regioni (Emilia Romagna, Calabria, Lazio, Toscana) i dati sono stati pubblicati in diversi rapporti periodici.

Oltre ai registri sopra analizzati sono emersi dalla ricerca 22 registri di patologia nazionali e 15 registri di patologia a livello locale. Tra questi rilevanti sono il Registro per il Diabete di tipo 1 in Italia (RIDI), alcuni registri su specifiche malattie rare promossi da Telethon e alcuni registri tumori locali non gestiti da AIRTUM. Le patologie più frequenti coperte da

questi registri sono artrite reumatoide e sclerosi multipla.

I registri di farmaco

I registri AIFA

I registri di monitoraggio dei farmaci promossi da AIFA rappresentano una iniziativa unica nel panorama Europeo, come sottolineato dal rapporto sul Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM). Il RFOM, unico rapporto pubblico disponibile sul tema, presenta i risultati della raccolta dei dati delle prescrizioni dei nuovi farmaci e follow-up clinico dei pazienti a cui sono stati prescritti farmaci oncologici innovativi (AIFA, 2008). Il rapporto tuttavia risale al 2007 e fa riferimento ai dati disponibili dal dicembre 2005.

Obiettivo dei registri AIFA è il monitoraggio dell'utilizzo dei farmaci innovativi ad alto costo, al fine di assicurare il rispetto delle condizioni registrative iniziali, descrivere la popolazione che ne fa uso e raccogliere dati sulla sicurezza dei trattamenti (De Nigro, 2010).

L'elevato costo di questi farmaci, la rapidità dei processi di registrazione a livello europeo e la scarsa predittività della risposta clinica hanno reso necessario promuovere l'appropriatezza prescrittiva e raccogliere dati *post-marketing* per stabilire l'efficacia dei trattamenti. I registri rappresentano inoltre lo strumento operativo attraverso cui vengono gestiti gli accordi di rimborso condizionato, che sono stati classificati da AIFA in: *cost-sharing* (compartecipazione dell'industria al finanziamento dei primi cicli di terapia), *risk-sharing* (rivalutazione del paziente sulla base di parametri e tempistiche concordati e rimborso del 50% del costo terapia in caso di mancata risposta del paziente) e *payment-by-result* (rivalutazione del paziente sulla base di parametri e tempistiche concordati e rimborso del 100% del costo terapia in caso di mancata risposta del paziente). Tali accordi vengono negoziati tra AIFA e impresa titolare della AIC al momento della contrattazione di prezzo e rimborso. Attraverso questi accordi il rischio di fallimento *post-marketing* non ricade più interamente sul terzo pagatore, ma è condiviso con le aziende produttrici (Jommi, 2012). La Tabella 6 illustra il funzionamento dei registri AIFA.

Tabella 6 Funzionamento dei registri di monitoraggio AIFA

Prescrizione	Il medico dell'UO compila la scheda di registrazione e la scheda di diagnosi al fine di richiedere l'eleggibilità del paziente al trattamento. Se il sistema segnala il caso come eleggibile al trattamento, il medico può compilare la scheda di richiesta del farmaco
Dispensazione	La richiesta viene notificata per e-mail alla farmacia ospedaliera. Il farmacista completa i dati indicando la specialità, la data e la quantità erogata
Rivalutazione dei trattamenti	Il clinico è tenuto ad una rivalutazione della risposta del paziente ad intervalli regolari prima di poter erogare ulteriori prescrizioni
Chiusura del trattamento	Il clinico deve motivare l'interruzione del trattamento e indicare il tipo di valutazione dell'esito eseguita
Attivazione dei meccanismi di rimborso	Esistono tre tipi di accordi di condivisione del rischio tra AIFA e le aziende produttrici: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cost sharing</i> Viene effettuato uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento secondo le indicazioni terapeutiche - <i>Risk sharing</i> Viene applicato uno sconto del 50% sul prezzo terapia per tutti i pazienti eleggibili che non sono responsivi ai primi cicli di terapia - <i>Payment by result</i> In caso di fallimento della terapia, il prezzo viene totalmente coperto dall'azienda produttrice

Fonte AIFA

Nel 2013 risultano attivi presso AIFA dieci diversi registri del farmaco (Tabella 7). Non risultano più attivi il registro PSOCARE per la psoriasi e il registro dei farmaci cardiovascolari.

Tabella 7 Registri farmaco AIFA (aggiornamento 02/2013)

Registro	Farmaci monitorati
Farmaci per malattie respiratorie	omalizumab-Xolair®, roflumilast-Daxas®
Farmaci antidiabetici	saxagliptin-Onglyza®, liraglutide-Victoza®, exenatide-Byetta®, sitagliptina/metformina-Efficib®, vildagliptin/metformina-Eucreas®, vildagliptin-Galvus®, sitagliptina/metformina-Junumet®, sitagliptina-Januvia®, sitagliptina-Xelevia®, sitagliptina-Tesavel®
Farmaci antineoplastici	everolimus-Afinitor®, brentuximab vedotin-Adcetris®, nelarabin-Atriance®, bevacizumab-Avastin®, cetuximab-Erbix®, eribulina-Halaven®, trastuzumab-Herceptin®, vinflunina-Javlor®, vinflunina-Jevtana®, rituximab-Mabthera®, mifamurtide-Mepact®, lenalidomide-Revlimid®, talidomide-Thalidomide Celgene®, panitumumab-Vectibix®, azacitidine-Vidaza®, trabectedina-Yondelis®, ibritumomab tiuxetan-Zevalin®, pemetrexed-Alimta®, ofatumumab-Arzerra®, gefitinib-Iressa®, pazopanib-Votrient®, catumaxomab-Removab®, lapatinib-Tyverb®, bortezomib-Velcade®, plerixafor-Mozobil®, dasatinib-Sprycel®, nilotinib-Tasigna®
Farmaci dermatologici	alitreinoina-Toctino®, golimumab-Simponi®
Farmaci neurologici	fingolimod-Gilenya®, natalizumab-Tysabri®
Farmaci oftalmici	ranibizumab-Lucentis®, pegaptanib-Macugen®

Farmaci orfani	Idursulfase-Eleprase®, canakinumab-Ilaris®, sapropterin-Kuvan®, idebenone-Mnesis®, eculizumab-Soliris®, romiplostim-Nplate®, eltrombopag-Revolade®, interferone gamma 1b-Imukin®, nitisinone-Orfadin®
Farmaci per la cura dell'osteoporosi	denosumab-Prolia®
Farmaci antireumatici	certolizumab pegol-Cimzia®, metotressato-Roactemra®
Farmaci antiepatici	boceprevir-Victrelis®, telaprevir-Incivo®

Dal gennaio 2013, è in atto la modifica delle procedure legate ai registri, con l'attuazione del nuovo Sistema Informativo che integra i database già esistenti attraverso un processo di gestione delle conoscenze. Come riportato nel comunicato AIFA del 15 febbraio, obiettivo del progetto è la maggiore efficienza dei processi, grazie all'automatizzazione dei flussi. I medici accreditati possono visualizzare tutti i trattamenti utilizzati nella propria Divisione e i farmacisti possono registrare le dispensazioni visualizzando tutti i dati riguardanti il trattamento del paziente. La nuova struttura dei registri consente una focalizzazione sulla patologia anziché sul farmaco e la possibilità di effettuare analisi sui risultati dello strumento.

Complessivamente i registri prevedono la compilazione di sei schede per paziente: (1) la scheda di registrazione contenente dati anagrafici del paziente, regione e ospedale dove avviene il trattamento, nome del clinico che segue il paziente, data di inizio dei trattamenti; (2) la scheda di diagnosi specifica per ogni farmaco e per ogni indicazione monitorata; (3) il modulo di richiesta del farmaco in cui è indicato il dosaggio; (4) la scheda di dispensazione del farmaco compilata dal farmacista; (5) la scheda di follow up; (6) la scheda di fine trattamento (De Ambrosis, 2008).

Le informazioni raccolte attraverso i registri sono sia di carattere clinico che economico-amministrativo. Sono rilevati il numero di pazienti eleggibili, il numero di pazienti trattati, la durata della terapia, la fine del trattamento, le segnalazioni di reazioni avverse ed effetti collaterali per farmaco o per indicazione. Sono inoltre monitorati il numero di confezioni dispensate per AIC, la spesa (per paziente, patologia, struttura) e la spesa rimborsata attraverso gli accordi di rimborso condizionale (Nigro, 2010).

Come menzionato precedentemente esistono tre tipi di accordi, il *cost-sharing*, il *risk-sharing* e il *payment-by-result* (Gallo, 2010). Il primo rientra nella categoria di accordi non *outcome-based*, ovvero in cui l'efficacia del farmaco, così come si manifesta quando usato al di fuori dei trial clinici, non è il parametro valutativo per la risoluzione dell'accordo. Negli accordi di

cost-sharing, infatti, viene applicata ex-ante una riduzione di prezzo fino al 50% per i primi cicli di trattamento, con l'intenzione di aggiornare l'accordo dopo uno specifico periodo di tempo. Nel risk-sharing e nel payment-by-result, invece, l'accordo dipende dall'esito in termini di salute del paziente: nel primo caso l'azienda farmaceutica deve effettuare una compensazione del 50% del costo del farmaco se il paziente non risponde alla terapia, mentre nel secondo caso sostiene l'intero costo del trattamento nel caso il farmaco non si rivelasse efficace (Gallo, 2010).

Gli accordi di rimborso condizionato hanno avuto negli ultimi anni un'ampia diffusione nei Paesi ove le condizioni di prezzo e rimborsabilità dei farmaci sono regolamentate (Carlson et al, 2010). L'Italia è uno dei Paesi dove maggiore è stata l'applicazione di tali accordi ed in cui si è scelto che la rivalutazione, nell'ambito degli accordi *outcome-based*, avvenga su singolo paziente e non sulla popolazione nel suo complesso nell'ambito di studi osservazionali post-marketing (Jommi, 2012). Gli aggiornamenti dei farmaci che sono sottoposti a questo tipo di accordi sono elencati nell'Allegato 11.

Altri registri farmaco, nazionali e locali

Oltre ai registri sopra analizzati sono emersi dalla ricerca tre registri farmaco nazionali e quattro locali. La Tabella 8 presenta i registri farmaco nazionali e locali non afferenti all'AIFA.

Tabella 8 - Altri registri farmaco

Registro	Copertura	Farmaco	Istituto promotore
Gerostorino (Registro di monitoraggio delle prescrizioni dei farmaci per la terapia dei pazienti affetti da osteoporosi nei centri della Regione Piemonte)	Piemonte	-	Cineca
Registro IATC	Nazionale	Inibitori della Proteasi	Cineca, ISS
Registro HEPSERA	Nazionale	Hepsera per il trattamento dell'epatite B	Cineca, ISS
Registro nazionale dei malati di artrite reumatoide trattati con farmaci biologici (LOHREN)	Lombardia	anti-TNF	Gruppo Lombardy Rheumatology Network (LOHREN)
Database regionale dei farmaci biologici in reumatologia (REUMA)	Emilia Romagna	-	Regione Emilia Romagna

Registro Regionale GH	Piemonte	Ormoni della crescita	Regione Piemonte, Università degli Studi di Torino
Registro nazionale sull'utilizzo dei farmaci biologici contro le malattie infiammatorie croniche dell'intestino	Nazionale	-	Gruppo Italiano per lo studio delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali - IG IBD

5. Conclusioni

L'analisi ha permesso di evidenziare alcune criticità del panorama dei registri in Italia. Occorre premettere che le conclusioni tratte si basano sulle informazioni disponibili, spesso incomplete: è stata rilevata infatti una certa difficoltà sia nel reperimento dei dati attraverso fonti secondarie spesso frammentate, sia nel contattare telefonicamente i responsabili dei registri.

Il quadro che emerge dalla mappatura è di un utilizzo diffuso dello strumento del registro sul territorio nazionale. Tuttavia, la realtà dei registri di patologia appare piuttosto frammentata: per alcune patologie infatti i dati raccolti si limitano a specifici contesti che consentono quindi una visione solo parziale della malattia e della sua evoluzione. La presenza di diversi registri regionali, come nel caso dei registri sulle malattie rare, solleva il problema della standardizzazione delle procedure e delle informazioni raccolte: tale disomogeneità diminuisce il contributo potenziale dei registri all'evidenza clinica sulle malattie rare (ISTISTAN, 2011). Inoltre, gli studi condotti attraverso il lavoro di raccolta dati dei registri di patologia si limitano in molti casi ad analisi di carattere epidemiologico e all'indagine sui fattori di rischio e non vanno ad esplorare tematiche di carattere sanitario ed economico, nonostante il potenziale supporto che questi dati potrebbero dare ai decisori pubblici e al miglioramento della pratica clinica, supporto che compare spesso tra gli obiettivi dei registri. Questa lacuna può essere in parte dovuta alla scarsa integrazione dei registri con i flussi informativi sanitari, integrazione che permetterebbe una lettura più completa di una patologia e della risposta a questa data dal sistema sanitario. I database strettamente amministrativi (ad esempio, le prestazioni erogate a pazienti univocamente determinabili attraverso il codice

esenzione o prestazioni traccianti) a fini di ricostruzione delle prestazioni erogate non sempre vengono valorizzati. Dall'altra, data l'incompletezza di tali flussi, la loro integrazione con registri che catturano le caratteristiche dei pazienti e, soprattutto, gli esiti, potrebbe aumentare sensibilmente la loro potenzialità informativa.

Inoltre la limitata e non regolamentata possibilità di accesso ai dati dei registri da parte di studiosi e enti di ricerca è possibile motivo di uno scarso utilizzo degli stessi per condurre studi di scopo più ampio. L'accesso "governato" ai dati dei registri, previa considerazione degli aspetti di privacy, è quindi un tema importante per realizzare a pieno il potenziale dei registri. Questo aspetto è ancor più rilevante se si considera che registri potenzialmente completi a livello nazionale (quali i registri AIFA sui farmaci) non solo non sono accessibili, ma hanno anche prodotto informazioni di sintesi disponibili su web o in pubblicazioni scientifiche davvero limitate.

Le interviste condotte con i responsabili di alcuni registri hanno confermato che il ruolo dei registri dovrebbe essere meglio definito e ulteriormente potenziato con un contributo importante delle istituzioni pubbliche sia nel finanziare lo *start-up* sia nel sostenere nel lungo periodo queste iniziative. Si tratta, ovviamente, di un tema molto critico, data la disponibilità limitata di risorse, cui potrebbero venire incontro partnership pubblico-privato con una rigorosa regolazione della *governance* dei progetti, ed un approccio di apertura alla piena collaborazione con il mondo delle imprese. Il caso dei registri farmaco dell'AIFA indica che è possibile utilizzare in maniera innovativa i registri a supporto delle decisioni pubbliche. Rimangono però, come sopra specificato aree di miglioramento in termini di ritorno informativo e trasparenza nella gestione dei dati.

Allegato 7 - Elenco registri di patologie e farmaco presenti sul territorio italiano e loro classificazione ai fini di questo studio (analisi aggiornata a dicembre 2012)

Nome del registro	Società Scientifica/Ente	Classificazione
Registri di patologia		
Registro AIDS Sicilia	Regione Sicilia Dipartimento Attivita' Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico	Locale/Regionale
Registro AIDS Toscana	Regione Toscana	Locale/Regionale
Registro Atassia Lazio	AISA Onlus	Locale/Regionale
Registro Diabete Alto Adige	Osservatorio Epidemiologico Provincia di Bolzano	Locale/Provinciale
Registro inter-regionale dei pazienti con sclerosi multipla in terapia immunosoppressiva con monitoraggio degli eventi avversi e delle riattivazioni virali	CCM, Azienda ospedaliera universitaria "San Martino" di Genova	Locale/Inter-aziendale (3 centri)
Registro ligure sclerosi multipla	Fondazione Italiana Sclerosi Multipla	Locale/Regionale
Registro lombardo SLA	Monzino, Mario Negri	Locale/Aziendale
Registro Malattie Emorragiche Emilia Romagna	Regione Emilia Romagna	Locale/Regionale
Registro Nord-Est Italia delle Neurofibromatosi	Orphanet	Locale/Inter-regionale
Registro piemontese SLA	Centro regionale esperto per la sclerosi laterale amiotrofica (CRESLA), Università degli studi di Torino	Locale/Regionale
Registro pugliese SLA	AISLA	Locale/Regionale
Registro regionale resistenze microbiche (FVG)	Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere e degli IRCCS (Burlo e CRO) della Regione FVG	Locale/Regionale
Registro siciliano di talassemia ed emoglobinopatie	Regione Sicilia Dipartimento Attivita' Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico	Locale/Regionale
Registro Sindrome Metabolica	Cineca	Locale/cittadino (San Lazzaro di Savena, BO)
Registro toscano sclerosi multipla	Regione Toscana, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla	Locale/Regionale
Registro tumori Als Milano 1	AIRTUM	Locale/Asl
Registro tumori ASL città di Milano	AIRTUM	Locale/Comunale
Registro tumori Bergamo	AIRTUM	Locale/Provinciale

Registro tumori Brescia	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Catania-Messina	AIRTUM	Locale/inter-provinciale
Registro tumori Catanzaro	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori colorettali di Modena	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Como	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Cremona	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori del Friuli-Venezia-Giulia	AIRTUM	Locale/Regionale
Registro tumori del Veneto	AIRTUM	Locale/Regionale
Registro tumori dell'Alto Adige-Tumorregister SüdTirol	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della mammella di Palermo	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Biella	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Ferrara	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Latina	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Modena	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Parma	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Salerno	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Sassari	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Trento	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori della Provincia di Ragusa	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori di Macerata	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori di Siracusa	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori di Sondrio	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori infantili del Piemonte	AIRTUM	Locale/Regionale

Registro tumori infantili e degli adolescenti regione Marche	AIRTUM	Locale/Regionale
Registro tumori Lecce	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Lombardia, Provincia di Varese	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Mantova	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Napoli	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Nuoro	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Palermo	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Piacenza	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Provincia di Trapani	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Reggiano	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro Tumori Regione Liguria (RTRL)	AIRTUM	Locale/Regionale
Registro tumori Taranto	AIRTUM	Locale/Provinciale
Registro tumori Torino	AIRTUM	Locale/Comunale
Registro tumori Toscana	AIRTUM	Locale/Regionale
Registro tumori umbro di popolazione	AIRTUM	Locale/Regionale
Registro Veneto della Sindrome Nefrosica in età pediatrica	AIRTUM	Locale/Regionale
Registro tumori della Romagna	AIRTUM	Locale/inter-provinciale
Registro Telethon - UILDM per le LGMD	Telethon	Nazionale
Registro Telethon-UILDM per la FSHD	Telethon	Nazionale
Registro Telethon-UILDM per la malattie mitocondriali	Telethon	Nazionale
Registro Telethon-UILDM per le CMD	Telethon	Nazionale
IN-ACS	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri	Nazionale
Progetto CUORE - Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	ISS	Nazionale
Realizzazione Registro Clinico Nazionale sul Melanoma	Intergruppo Melanoma Italiano	Nazionale
Registro ADHD	ISS	Nazionale

Registro artrite reumatoide aggressiva	Società Italiana di Reumatologia	Nazionale
Registro CIDP	Associazione Pazienti Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante	Nazionale
Registro Italiano del Tumore della Mammella in Stadio T4	AIOM, IPOMO, LILT	Nazionale
Registro Italiano delle Recidive Locoregionali da Cancro al Retto	Società Italiana di Chirurgia	Nazionale
Registro Italiano di Dialisi e Trapianto	Società Italiana di Nefrologia	Nazionale (con 19 centri operativi)
Registro Italiano Insufficienza Respiratoria	Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri	Nazionale
Registro Italiano Malattie Mitocondriali	Unione Italiana lotta alla Distrofia Muscolare	Nazionale
Registro Italiano per l'Idrosadenite Suppurativa	GISED, Clinica Dermatologica dell'Università degli Studi di Ferrara	Nazionale
Registro multicentrico SIEC Sclerosi Aortica e Stenosi Aortica Asintomatica	Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare	Nazionale
Registro nazionale dei malati di artrite reumatoide trattati con farmaci biologici	Società Italiana di Reumatologia, AIFA	Nazionale
Registro Nazionale Malattie Rare	ISS	Nazionale (con 20 centri operativi)
Registro Nazionale Mesoteliomi	INAIL	Nazionale (con 19 centri operativi)
Registro Pazienti Neuromuscolari	ACMT-Rete, AISLA, ASAMSI, Famiglie SMA e UILDM.	Nazionale
Registro per il Diabete di tipo 1 in Italia (RIDI)	Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana Endoscopia Digestiva	Nazionale (con 15 centri operativi)
Registro Scopenso Cardiaco Acuto	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri	Nazionale
Registro SIC	Cineca, Società Italiana Cardiologia	Nazionale
Reuma record	Collegio Reumatologi Ospedalieri Italiani - CROI	Nazionale

Registri Farmaco		
Database regionale dei farmaci biologici in reumatologia (REUMA) Emilia Romagna	Regione Emilia Romagna	Locale/Regionale
Gerostorino (Registro di monitoraggio delle prescrizioni dei farmaci per la terapia dei pazienti affetti da osteoporosi nei centri della Regione Piemonte)	Cineca	Locale/Regionale
Registro dei malati di artrite reumatoide trattati con farmaci biologici (LOHREN)	Gruppo Lombardy Rheumatology Network (LOHREN)	Locale/Regionale
Registro Regionale GH	Regione Piemonte, Università degli Studi di Torino	Locale/Regionale
Registro nazionale sull'utilizzo dei farmaci biologici contro le malattie infiammatorie croniche dell'intestino	Gruppo Italiano per lo studio delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali - IG IBD	Nazionale
Registro IATC	Cineca, ISS	Nazionale
Registro HEPSERA	Cineca, ISS	Nazionale
Farmaci per malattie respiratorie	AIFA	Nazionale
Farmaci antidiabetici	AIFA	Nazionale
Farmaci antineoplastici	AIFA	Nazionale
Farmaci dermatologici	AIFA	Nazionale
Farmaci neurologici	AIFA	Nazionale
Farmaci oftalmici	AIFA	Nazionale
Farmaci orfani	AIFA	Nazionale
Farmaci per la cura dell'osteoporosi	AIFA	Nazionale
Farmaci antireumatici	AIFA	Nazionale
Farmaci antiepatiti	AIFA	Nazionale
Registro Psoriasi	AIFA	Nazionale
Registro cardiovascolari	AIFA	Nazionale

Allegato 8 - Template per l'estrazione delle informazioni per ciascun registro

Nome registro

Tipologia (patologia/farmaco)

a.Patologia

b.Nome della molecola/brand

Eventuali aspetti diagnostici (es. marker)

Società scientifica o istituto promotore

Sponsor

Area geografica di riferimento

Popolazione target

Durata (permanente/temporaneo)

Anno di inizio/periodo di monitoraggio

Grado di aggiornamento

Scopo (epidemiologico, management, accordi di risk sharing o payment by result)

Figura/ente preposto all'inserimento dei dati

Accessibilità dei dati

Risultati o analisi effettuate sui dati

Modalità di disseminazione dei risultati (report, pubblicazioni scientifiche)

Allegato 9 - Sedi tumorali incluse nei dati AIRTUM

ICD-10	Descrizione
<i>C00-43, C45-96</i>	Tutte le sedi escl. cute non melanomi
<i>C00-14, C30-32</i>	Testa e collo
<i>C01-02</i>	Lingua
<i>C03-06</i>	Bocca
<i>C07-08</i>	Ghiandole salivari
<i>C09-10</i>	Orofaringe
<i>C11</i>	Rinofaringe
<i>C12-13</i>	Ipopfaringe
<i>C15</i>	Esofago
<i>C16</i>	Stomaco
<i>C17</i>	Intestino tenue
<i>C18</i>	Colon
<i>C18-21</i>	Colon, retto e ano
<i>C19-21</i>	Retto e ano
<i>C22</i>	Fegato
<i>C23-24</i>	Colecisti
<i>C25</i>	Pancreas
<i>C30-31</i>	Cavita` nasali
<i>C32</i>	Laringe
<i>C33-34</i>	Polmone e bronchi
<i>C40-41</i>	Osso
<i>C43</i>	Melanoma della pelle
<i>C45</i>	Mesotelioma
<i>C46</i>	Sarcoma di Kaposi
<i>C47, C49</i>	Tessuto connettivo
<i>C50</i>	Mammella
<i>C51-52</i>	Vagina e vulva
<i>C53</i>	Cervice uterina
<i>C54</i>	Corpo dell`utero
<i>C56</i>	Ovaio
<i>C60</i>	Pene
<i>C61</i>	Prostata
<i>C62</i>	Testicolo
<i>C64-66, C68</i>	Rene e altri organi urinari
<i>C67, D09.0, D30.3, D41.4</i>	Vescica
<i>C69, M8720-M8790</i>	Melanoma della coroide
<i>C70-72</i>	Cervello e SNC
<i>C73</i>	Tiroide
<i>C81</i>	Linfoma di Hodgkin
<i>C82-85, C96</i>	Linfoma non-Hodgkin
<i>C88-90</i>	Mieloma multiplo
<i>C91.0</i>	Leucemia linfoide acuta
<i>C91.1</i>	Leucemia linfoide cronica
<i>C91-95</i>	Leucemia
<i>C92.0</i>	Leucemia mieloide acuta
<i>C92.1</i>	Leucemia mieloide cronica

Allegato 10

Tabella a. Caratteristiche - Registri regionali malattie rare (rielaborazione dati ISTISAN 2011)

Registro	Anno di istituzione	Inizio attività	Durata fonti di finanziamento	Copertura registro		Rilevamento		Procedure controllo qualità dati	Obbligo inserimento ai fini dell'esenzione	Integrazioni e con altri dati	Pubblicazioni	Collaborazioni con soggetti esterni
				Residenti	Non residenti	Elettronico	Cartaceo					
<i>Nord</i>												
Bolzano	2007	2008	triennale	x	x	x		Si	Si	No	Articoli	Si
Emilia Romagna	2007	2007	Rinnovo annuale	x	x	x			Si	Si	Report periodici	Si
Friuli Venezia Giulia	2009	2010	4 anni	x	x	x		Si		Si	No	Si
Liguria	2009	2010		x		x			NA	No	No	Si
Lombardia	2001	2006	3 anni	x	x	x		Si	No	Si	Articoli, report	Si
Piemonte	2004	2006	Rinnovo annuale	x	x	x		Si	Si	Si	Articoli	Si
Trento	2009	2009		x	x	x		Si	Si	No	No	Si
Veneto	2000	2000	indeterminata	x		x				Si	Comunicazioni, articoli	Si
<i>Centro</i>												
Abruzzo	2006	2008		x	x		x	No		No	No	No

Lazio	2008	2008	2 anni	x		x		Si	No	Sì	Articoli, report	Sì
Marche	2002	2002		x	x	x	x	Si	No	No	No	No
Molise	2008	2009	1 anno	x	x		x	No		No	No	No
Toscana	2008	2005	Biennale	x	x	x		Si		No	Rapporti	Sì
Umbria	2009	na								No	No	No
<i>Sud e isole</i>												
Basilicata	2008	2008		x	x	x		No	Si	No	No	No
Calabria	2009	2009	3 anni	x	x	x			No	No	Report annuali	No
Campania	2005			x	x		x				Sì	No
Puglia	2009	na	Annuale	x	x	x		Validate da un medico	No	No	No	Sì
Sardegna	2002	2002	Biennale	x		x		No	Si	No	No	No
Sicilia		na		x		x			No	Sì		

Tabella b. Obiettivi dichiarati - Registri malattie rare (rielaborazione da dati ISTISAN 2011)

Obiettivi											
Registro	Supporto programmazione regionale	Raccolta dati epidemiologici	Supporto alla ricerca clinica	Stima del ritardo diagnostico	Promozione confronto tra operatori sanitari per definire i criteri diagnostici	Gestione esenzioni	Gestione clinica del paziente (percorsi diagnostico terapeutici)	Appropriatezza delle prestazioni	Valutazione impatto costi e risorse della malattia	Informazione ai cittadini sui propri diritti	Tot
<i>Nord</i>											
Bolzano	x	x	x		x						4
Emilia R.	x	x									2
Friuli V. G.		x				x	x				3
Lombardia	x	x	x	x	x						5
Liguria		x				x	x		x		4
Piemonte e Valle d'Aosta	x	x	x	x	x		x				6
Trento		x		x							2
Veneto	x	x	x		x		x		x	x	7
<i>Centro</i>											
Abruzzo	x	x	x								3
Lazio	x	x		x	x		x	x	x		7
Marche	x	x	x								3
Molise		x									1
Toscana	x	x	x		x						4
Umbria	x	x	x	x	x						5

<i>Sud e isole</i>											
Basilicata	x	x			x						3
Calabria	x	x									2
Campania											0
Puglia		x						x			2
Sardegna	x	x	x	x	x						5
Sicilia	x	x									2
Tot	15	19	9	6	9	2	6	1	3	1	

Allegato 11 - Farmaci sottoposti ad accordi di risk-sharing, aggiornamento a Giugno 2012

Data di aggiornamento	Farmaco e indicazione modificata	Accordi
5/6/2012	<p>TASIGNA® Procedura di rimborso Cost Sharing – Specialita' medicinale Tasigna® nuova indicazione</p> <p>per l'indicazione terapeutica "Tasigna e' indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica".</p>	<p>Cost Sharing: il rimborso, pari al 50% del prezzo delle confezioni di farmaco utilizzate nell'ambito dei primi 3 mesi/3cicli di trattamento, è applicabile per ogni paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile (Cost-Share).</p>
13/03/2012	<p>HALAVEN® Procedure Gestione Rimborsi Payment by Results</p> <p>per l'indicazione "HALAVEN in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno due regimi chemioterapici per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti."</p>	<p>Payment by Results: il rimborso, pari al 100% delle confezioni erogate nei primi 3 mesi (4 cicli) di trattamento, è dovuto in caso di interruzione definitiva della terapia per fallimento terapeutico (progressione della malattia o tossicità) rilevato dal prescrittore durante o immediatamente dopo il quarto ciclo assoluto di trattamento (3 mesi) di un paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile.</p>
7/2/2012	<p>REMOVAB</p> <p>Removab e' indicato per il trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna nei pazienti con carcinomi EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia piu' attuabile.</p>	<p>Il rimborso a carico dell'azienda è pari al 50% delle confezioni erogate nei primi due cicli somministrati per ogni paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile.</p>
31/01/2012	<p>SPRYCEL® Procedure Gestione Rimborsi Cost-Share</p> <p>Tale procedura è valida per tutte le indicazioni terapeutiche, compresa la nuova indicazione "Leucemia Mieloide Cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi.</p>	<p>Cost sharing: il rimborso, pari al 50% del prezzo delle confezioni di farmaco utilizzate nell'ambito dei primi 3 mesi/3cicli di trattamento, è applicabile per ogni paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile</p>

28/12/2011	<p>MOZOBIL Procedure Gestione Rimborsi</p> <p>Mozobil e' indicato in combinazione con GCSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilizzazione cellulare.”</p>	<p>Il rimborso pari a un pay-back a carico dell'azienda per l'intera terapia, è dovuto in caso di fallimento terapeutico. Si considera fallimento terapeutico l'interruzione della terapia per il mancato conseguimento dei parametri di efficacia</p>
17/10/2011	<p>HERCEPTIN® Procedure Gestione Rimborsi HERCEPTIN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herceptin in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino e' indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica. Herceptin deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati 	<p>Payment by Result: il rimborso, pari al prezzo del farmaco utilizzato nei primi 2 mesi/3 cicli di trattamento, è dovuto in caso di fallimento terapeutico e interruzione definitiva della terapia, rilevati dal prescrittore entro o immediatamente dopo i primi 2 mesi/tre cicli assoluti di trattamento di un paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile.</p>
12/10/2011	<p>VOTRIENT Procedure Gestione Rimborsi VOTRIENT</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Votrient e' indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata 	<p>Il rimborso, pari al prezzo del farmaco utilizzato nelle prime 24 settimane di trattamento (max 134000 mg), è dovuto in caso di fallimento terapeutico e interruzione definitiva della terapia, rilevati dal prescrittore entro o immediatamente dopo le prime 24 settimane di terapia.</p>

YONDELIS

Procedure Gestione Rimborsi Risk Share

Risk Share:

11/10/2011

- “Yondelis è indicato nel trattamento dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati sull'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma”.

il rimborso, pari al prezzo dei primi due cicli di trattamento (6 settimane) è dovuto in caso di interruzione definitiva (paziente nonresponder) della terapia per fallimento terapeutico rilevato dal prescrittore entro o immediatamente dopo il secondo ciclo (6 settimane di trattamento), da ripianare con nota di accredito sulla base delle schede compilate per singolo paziente. Eventuali sospensioni per fallimento terapeutico occorse nei cicli successivi al secondo non danno luogo a rimborso. Si considera fallimento terapeutico la progressione, o ricaduta di malattia, e/o un'eventuale tossicità ritenuta dal prescrittore intollerabile ai fini di una continuazione del trattamento

YONDELIS

Procedure Gestione Rimborsi Risk Share:

Risk Share:

11/10/2011

- “Yondelis, in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata (PDL), e' indicato per il trattamento di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile”.

il rimborso, pari al prezzo dei primi tre cicli di trattamento), è dovuto in caso di interruzione definitiva (paziente non-responder) della terapia per fallimento terapeutico rilevato dal prescrittore entro o immediatamente dopo il terzo ciclo (2 mesi di trattamento), da ripianare con nota di accredito sulla base delle schede compilate per singolo paziente. Eventuali sospensioni per fallimento terapeutico occorse nei cicli successivi al primo non danno luogo a rimborso. Si considera fallimento terapeutico la progressione, o ricaduta di malattia, e/o un'eventuale tossicità ritenuta dal prescrittore intollerabile ai fini di una continuazione del trattamento.

	<p>JAVLOR® Procedure Gestione Rimborsi Risk Share:</p>	<p>Payment by Result:</p> <p>è previsto un rimborso , pari al prezzo del farmaco utilizzato nei primi due mesi di trattamento (max 3 cicli), in caso di fallimento terapeutico e interruzione definitiva della terapia, rilevati dal prescrittore entro o immediatamente dopo i primi due mesi assoluti di trattamento di un paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile. Eventuali sospensioni per fallimento terapeutico occorse nei mesi successivi non danno luogo a rimborso. Si considera fallimento terapeutico la progressione, o ricaduta di malattia, e/o un'eventuale tossicità ritenuta dal prescrittore intollerabile ai fini di una continuazione del trattamento;</p>
<p>6/10/2011</p>	<p>• “Javlor è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino.</p>	
	<p>ARZERRA®</p> <p>Attivazione procedura di rimborso ARZERRA® per l'indicazione leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab.</p>	<p>Cost-Sharing: pari al 50% dell'intera terapia (12 infusioni) per tutti i pazienti, è applicabile per ogni paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile; nel caso di dispensazione di un numero di infusioni inferiore a 12, ovvero di non completamento della terapia, il rimborso pari al 50% sarà dovuto in relazione alle confezioni effettivamente dispensate</p>
<p>2/9/2011</p>	<p>VIDAZA® Attivazione Procedura di Gestione Rimborsi Cost-Sharing VIDAZA®</p> <p>per le indicazioni: trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio-2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS), • leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo, • sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio-2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS), • leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare 	<p>Cost-Sharing: pari all' 11% del prezzo delle confezioni di farmaco utilizzate fino al terzo ciclo di trattamento, è applicabile per ogni paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile;</p>

29/08/2011	AFINITOR® Attivazione procedura di rimborso AFINITOR® per l'indicazione carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF	Risk-Sharing: pari al prezzo dei primi 3 mesi di trattamento, è dovuto in caso di interruzione definitiva della terapia per fallimento terapeutico (progressione della malattia o tossicità) rilevato dal prescrittore durante o immediatamente dopo il terzo ciclo assoluto di trattamento (3 mesi) di un paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile. Eventuali sospensioni per fallimento terapeutico occorse nei cicli successivi al primo non danno luogo a rimborso.
4/8/2011	ERBITUX® Attivazione procedura di rimborso ERBITUX® per l'indicazione Testa-collo	Payment by Result, pari al 100% per pazienti non responder con al massimo 45 giorni di trattamento (6 settimane fra 1° e ultima richiesta farmaco); fine trattamento entro 30 giorni da ultima richiesta farmaco.
4/8/2011	ERBITUX® Attivazione procedura di rimborso ERBITUX® per l'indicazione retto, colon, colon-retto	Risk-share, pari al 50% per i pazienti non responder; la data di valutazione in diagnosi deve essere successiva al 26/06/2009(se non fosse presente tale data è da considerarsi valida la "data dell'esame di riferimento"); la dose massima somministrata = 4300 mg; fine trattamento entro 75 giorni da prima richiesta farmaco.
2/8/2011	NEXAVAR® Attivazione procedura di rimborso Nexavar® per l'indicazione carcinoma a cellule renali	Cost share sconto in merce del 50% per il SSN, per i primi 3 mesi-3 cicli di trattamento. Per questa indicazione terapeutica la procedura telematica specifica, da utilizzare esclusivamente per trattamenti di pazienti iscritti per la prima volta nel Registro, a partire dal 2 Agosto 2011; per i pazienti con una data di registrazione all'interno del registro anteriore a tale data, la richiesta di rimborso dovrà essere effettuata esclusivamente mediante la procedura manuale.
2/8/2011	NEXAVAR® Attivazione procedura di rimborso Nexavar per l'indicazione trattamento dell'epatocarcinoma- HCC	Payment by Results intero prezzo del farmaco per i primi 2 mesi di trattamento, in seguito rimborso del costo con nota di credito per i pazienti non-responders. La data del fine trattamento deve essere entro 60 gg dalla data della prima richiesta farmaco. La data del fine trattamento deve essere entro 21 gg dalla data dell'ultima richiesta farmaco. Massimo 2 confezioni.
29/07/2011	IRESSA Attivazione procedura di rimborso Iressa	Payment by Results per i primi 3 mesi di terapia se fallimento terapeutico (progressione o tossicità), fine trattamento entro 110 giorni dalla prima richiesta farmaco. Dose rimborsabile 3 confezioni (225000 mg totali).

30/06/2011	VELCADE Attivazione procedura di rimborso VELCADE	Cost Sharing al 50% del prezzo delle confezioni di farmaco utilizzate nell'ambito del primo ciclo di trattamento (6 settimane + 15 giorni = 60 giorni). Vanno a rimborso, sempre nell'ambito dei 60 giorni di trattamento dalla prima richiesta farmaco, massimo 8 richieste farmaco e massimo 28 mg dispensati.
15/04/2011	TORISEL Attivazione procedura di rimborso Torisel	Payment by Results, vanno a rimborso massimo 8 confezioni pari a 200mg; la scheda fine trattamento deve essere compilata con data entro i 30 gg dall'ultima richiesta farmaco ; il pz deve aver fatto un massimo di 60 gg di terapia (conteggiati tra la prima e l'ultima richiesta farmaco)
15/04/2011	SUTENT procedura di rimborso Sutent	Risk Share: rimborso pari al prezzo di una confezione di farmaco utilizzato nell'ambito dei primi 3 mesi assoluti di trattamento
10/11/2010	TYVERB Attivazione procedura di rimborso Tyverb	Payment by result con fine trattamento entro i 30 gg dall'ultima richiesta
14/07/2010	AVASTIN Attivazione procedura di rimborso Avastin (vanno a rimborso solo i pazienti che hanno data di valutazione nella scheda di diagnosi successiva al 09/07/2008). Nota la procedura di rimborso è stata temporaneamente sospesa tra il 23-12-2010 e il 18-04-2011	Risk share : COLON/COLON-RETTO/RETTO/MAMMELLA: dispensazioni effettuate entro le 6 settimane dall'inizio della terapia . Per queste dispensazioni viene effettuato il controllo, SE PRESENTE, delle posologie nelle richieste farmaco. Se la posologia non è presente vengono considerate a rimborso tutte le schede nella finestra temporale di 8 settimane. POLMONE/RENE: dispensazioni effettuate entro 8 settimane dall'inizio della terapia Payback : vengono considerate a rimborso le dispensazioni oltre i 11000 mg ogni 365 giorni (12 mesi).
15/06/2010	SPRYCEL Attivazione procedura rimborso Sprycel	Payment by Results: deve essere inserita massimo 1 richiesta farmaco e la scheda di fine trattamento deve essere inserita entro i 37 gg dalla prima richiesta farmaco
10/5/2010	VECTIBIX attivazione procedura rimborso Vectibix	Risk share al 50% per pazienti in progressione entro due mesi dalla prima richiesta farmaco; non devono essere superati i 2640mg totali e la scheda di fine trattamento deve essere inserita entro un mese dalla data dell'ultima richiesta

Fonte: sito web AIFA <http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/aggiornamenti.htm>, data ultimo accesso luglio 2013

Bibliografia

Agenzia Italiana del Farmaco, 2008. Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio, Rapporto Nazionale 2007.

Associazione Italiana Oncologia Medica, 2012. *I numeri del cancro*. [online] < <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/2537> > [Ultimo accesso: giugno 2013]

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro. Sito web istituzionale [online]] <<http://www.airc.it/tumori/mesotelioma.asp> > [Ultimo accesso: giugno 2013]

Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, et al. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance- based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* 2010; 96: 179-90

De Nigro L, 2010. *I registri di monitoraggio dell'AIFA*. Presentazione al 5° corso di aggiornamento: novità e criticità nell'attività regolatoria dei farmaci Roma 22-23 ottobre 2010.

Gliklich RE, 2010, Dreyer NA Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd ed. AHRQ Publication No.10-EHC049. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2010.

INAIL, 2012. *Quarto rapporto: il Registro Nazionale dei Mesoteliomi*. [online]] < http://www.inail.it/internet_web/wcm/idc/groups/internet/documents/document/ucm_085815.pdf > [Ultimo accesso: giugno 2013]

INAIL, Sito web istituzionale [online]] <<http://www.ispesl.it/renam/Index.asp> > [Ultimo accesso: giugno 2013]

Istituto Superiore di Sanità, 2011. *Rapporto ISTISAN 2011: il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare*. [online] <<http://www.iss.it/cnmr/regi/cont.php?id=860&lang=1&tipo=14>> [Ultimo accesso: giugno 2013]

Istituto Superiore di Sanità. Sito web istituzionale <<http://www.iss.it/cnmr/regi/cont.php?id=860&lang=1&tipo=14> > [Ultimo accesso: giugno 2013]

Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, 2002. Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM): secondo rapporto. [online]] < <http://www.ispesl.it/renam/report.asp> > [Ultimo accesso: giugno 2013]

Jommi C (2012), Accordi di managed market entry (risk-sharing): rationale e tendenze evolutive nel SSN (Managed market entry (risk-sharing) agreements: rationale and NHS future directions), *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 14 (Sup 1), 38-43

Nordio M, Postorino M, Casino F, Mancini E, Salomone M, Contes F, 2005. Criteri di uniformità per la raccolta dei dati del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto *Giornale Italiano di Nefrologia* / Anno 22 n. 2, 2005 / pp. 152-158

Registro italiano dialisi e trapianto, 2007. Regolamento del registro italiano dialisi e trapianto (RIDT) (Aggiornamento al marzo 2007). *Giornale Italiano di Nefrologia*, anno 24, n.3, 2007

II.4.2 La generazione di linee-guida e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) per patologie trattate con farmaci biotecnologici

Clinical guidelines and clinical pathways (PDTA) are tools to govern, both from a clinical and an organizational/managerial point of view, the care provided to patients with a specific disease. Italian Regions have recently started to issue, relying on evidence-based recommendations, clinical guidelines and clinical pathways to improve the standards of care and reduce drawbacks during the care process as well as excessive variability in the care provided.

We examined twenty-three between clinical guidelines and clinical pathways issued by Italian Regions, for the most focusing on diabetes, solid tumors and auto-immune diseases. In these PDTA and clinical guidelines much attention is given to the most appropriate pharmacological therapy and the use choice and use of biologics. For the most PDTAs and clinical guidelines recommend the use of biologics according to the indications and the place in therapy registered with the European Medicines Agency and the Italian national drugs agency, AIFA. Still some exceptions exist whose impact is yet to be explored.

1. Introduzione

Con il termine “*Percorso Diagnostico, Terapeutico ed Assistenziale*” (PDTA) si definisce un piano interdisciplinare di cura, creato per rispondere alla crescente complessità dei bisogni di cura dei cittadini, nonché uno strumento di gestione clinica ed aziendale/organizzativa utilizzato dall’azienda sanitaria, che ha in carico il paziente, per individuare la miglior sequenza di azioni rivolte alla cura di una specifica patologia (Osiris, 2003). Esso è pertanto una forma di governo clinico e organizzativo che ingloba sia l’iter del paziente dal primo contatto con il sistema sanitario, alla diagnosi e successiva terapia, sia l’iter organizzativo che si realizza nell’azienda sanitaria dal momento della “presa in carico” del paziente. Il PDTA quindi dovrebbe coprire tutti i passaggi, dalla prevenzione alla riabilitazione, comprendendo tutti gli interventi realizzati anche in setting di cura diversi ed includendo anche quelli di natura più sociale ed assistenziale (Tozzi, 2003; Aiom/Cergas, 2007; Desperati e Gandini, 2010). I PDTA rappresentano la contestualizzazione di *linee-guida* (nazionali, internazionali, di società scientifiche) relative ad una patologia o ad una problematica di tipo clinico nell’ambito di una specifica realtà aziendale. Le linee guida specificano, sulla base della migliore evidenza clinico-epidemiologica disponibile, gli strumenti di

diagnosi e i trattamenti che si dovrebbero seguire per una determinata patologia. Le linee-guida possono essere definite come “raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo sistematico, con lo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche” (IOM, 1992). Sono quindi indirizzate prettamente a clinici e prescrittori. I PDTA, invece, sono modelli locali che declinano le linee guida sulla base delle risorse e dei servizi disponibili in un determinato contesto aziendale e come tali hanno come destinatari clinici e prescrittori, ma anche i responsabili dell’organizzazione dei servizi sanitari e dei loro collegamenti.

In base all’ambito di cura su cui si focalizzano si possono distinguere PDTA ospedalieri, territoriali e ospedaliero-territoriali (detti anche PIC, “percorsi integrati di cura”). Lo strumento d’elezione per descrivere il PDTA è rappresentato dal “diagramma di flusso” che consente di rappresentare graficamente la sequenza di attività previste e gli snodi decisionali, identificando anche i soggetti preposti allo svolgimento di ogni singola attività e le interdipendenze esistenti tra le varie attività. I PDTA presuppongono, inoltre, l’istituzione di sistemi di valutazione che vadano a monitorare il tasso di arruolamento dei pazienti nel PDTA (confrontandolo con quello atteso o con dati epidemiologici) e il livello di aderenza di clinici, prescrittori e altri operatori alle indicazioni previste dal PDTA. Questi sistemi si servono di indicatori di input, di processo e appropriatezza, di output, di esito e di costo, che possono talvolta essere desunti dai normali flussi amministrativi in dotazione alle aziende sanitarie o che possono richiedere l’istituzione *ad hoc* di raccolte dati, ad esempio mediante registro. Occorre ricordare infine che, per poter essere efficaci, i PDTA non solo debbono essere condivisi, al momento della loro elaborazione, tra gli operatori che li andranno poi a rendere operativi, ma necessitano anche di strumenti di disseminazione, tra cui formazione, seminari e riscontri sulle azioni di monitoraggio, per poter essere meglio internalizzati. Esiste la possibilità di associare incentivi di natura economica per l’arruolamento del paziente nel PDTA o per l’aderenza allo stesso. Sebbene in alcuni casi (es. diabete ed incentivi ai medici di medicina generale) questi meccanismi abbiano mostrato di essere efficaci nel promuovere l’adozione dei PDTA da parte degli operatori sanitari (Lippi Bruni et al. 2009), al momento non ci sono abbastanza evidenze a riprova dell’efficacia di questo tipo di strumento.

2. I PDTA nel contesto nazionale

L'importanza dei PDTA nel contesto italiano è andata crescendo nel tempo, di pari passo con l'aumento della complessità del sistema sanitario e il progressivo riconoscimento tra gli operatori sanitari della forte variabilità nelle cure date, della frequente mancanza di continuità e della scarsa integrazione nei percorsi di cura..

Il PDTA, quindi, ha la potenzialità di fornire uno strumento standardizzato dal punto di vista metodologico, in grado di migliorare l'operatività di tutte le strutture presenti sul territorio e di definire con chiarezza obiettivi, ruoli, ambiti, tempi di intervento e compiti di tutti gli operatori coinvolti (Aress, 2007).

La normativa relativa all'introduzione dei PDTA nel contesto italiano è rappresentata dalla Legge Finanziaria del 1996, che all'articolo 1 comma 28 afferma che (con riferimento ai tetti di spesa) “*I medici (.....) conformano le proprie autonome decisioni tecniche a PDTA, cooperando in tal modo al rispetto degli obiettivi di spesa*” e dal Decreto Legge 229/1999 che afferma “*il PSN 1998-2000 indica le linee-guida e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire (...) lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica ed assistenziale*”.

Nonostante questo interesse per i PDTA, mancano in larga parte ricognizioni sistematiche e pubblicazioni sull'elaborazione ed implementazione di PDTA a livello nazionale, regionale e aziendale. La ricognizione svolta dal CERGAS Bocconi, all'interno di una collaborazione con la Fondazione Farmafactoring, è un esempio delle pochissime rilevazioni a livello aziendale (94 ASL rispondenti)⁵⁵. Questa però si è focalizzata solo su PDTA relativi a malattie croniche in carica per lo più al medico di medicina generale (MMG) quali diabete, scompenso cardiaco, ipertensione, obesità e depressione.

Date le scarse informazioni disponibili, è al momento difficile valutare il livello di diffusione di questo strumento, come sia stato pensato ed elaborato nella pratica, e come i PDTA abbiano eventualmente modificato, soprattutto in confronto alle linee guida, il comportamento clinico, i processi di cura e di organizzazione dei servizi.

⁵⁵ http://www.fondazionefarmafactoring.it/images/Pres_Borgonovi_Rapporto_2012.pdf (ultimo accesso giugno 2013)

3. Obiettivo della ricerca, fonti e metodi

Obiettivo della presente ricerca è l'individuazione dei PDTA e delle linee-guida emessi in ambito regionale nonché la loro descrizione e analisi, con particolare riferimento alle patologie nelle cui linee terapeutiche siano presenti farmaci biotecnologici (si veda elenco in [Allegato 16](#)). Le patologie oggetto della ricerca sono state selezionate sulla base dei dati forniti da IMS Health riguardanti i 98 farmaci biotecnologici in commercio in Italia. Sono stati esclusi dalla ricerca i vaccini (per HPV e HBV) dal momento che le vaccinazioni hanno linee guida per lo più stabilite ad un livello centrale attraverso il Piano Nazionale di Prevenzione e l'operato del Centro Controllo Malattie (CCM) del Ministero della Salute e poi implementate operativamente dalle Regioni. Essendo entrambi i vaccini parte di campagne nazionali le linee guida per l'utilizzo di questi vaccini sono da considerarsi omogenee su tutto il territorio nazionale. In totale è stato possibile distinguere 52 patologie.

La ricerca dei PDTA e delle linee-guida relative a queste patologie è avvenuta nei mesi di febbraio e marzo 2013 utilizzando il motore di ricerca Google. Seguendo il criterio della numerosità di popolazione, sono state selezionate le Regioni italiane che, sulla base dei dati ISTAT, nel 2012 avevano oltre tre milioni di abitanti. Queste Regioni sono dieci: Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Puglia, Sicilia e Basilicata, per un totale di popolazione di oltre 47 milioni di abitanti (79% sul totale della popolazione italiana).

La *web search* è stata effettuata utilizzando la seguente combinazione di ricerca: “*NOME REGIONE + NOME PATOLOGIA (o simil) + LINEE GUIDA*”, e “*NOME REGIONE + NOME PATOLOGIA (o simil) + PDTA/PERCORSO*”.

Per ogni documento reperito con queste modalità sono state considerate le seguenti dimensioni di analisi:

- (1) elementi fondamentali del PDTA o linea-guida, misurati sulla base dell'accento dato a quell'elemento, ovvero il peso che il tema riveste all'interno del documento di PDTA o linea guida. Tale peso è stato desunto dalla lettura del documento stesso con una valutazione di natura esclusivamente qualitativa;
- (2) fonti informative utilizzate nell'elaborazione del PDTA o delle linee-guida con particolare riferimento al tipo di evidenze cliniche riportate e alle relazioni con altri PDTA/linee-guida esistenti;
- (3) l'impiego di farmaci biotecnologici per la terapia ed eventuali indicazioni di appropriatezza prescrittiva (*place in therapy*). Quando il *place in therapy* del farmaco biotecnologico è specificato

nel PDTA/linea-guida questo è stato confrontato con quanto previsto dalla scheda tecnica del farmaco.

(4) nel caso dei soli PDTA: gli elementi di natura organizzativa/manageriale considerati nel documento. Questo aspetto è stato confrontato con la definizione (se presente) di PDTA fornita dal documento per comprenderne il livello di coerenza.

I risultati ottenuti con questi parametri di ricerca riconducibili a PDTA emanati a livello aziendale sono stati esclusi dallo studio, in quanto la ricerca si è focalizzata sul solo livello regionale.

4. Caratteristiche, fonti informative e contenuti di PDTA e linee guida

Caratteristiche generali di PDTA e linee-guida identificati

La ricerca con le modalità precedentemente descritte ha restituito 23 risultati, di cui 15 PDTA e 8 linee-guida⁵⁶. La classificazione in PDTA o linea-guida si è basata sulla denominazione data dalla regione al documento e non sul suo contenuto.

Nel 70% dei PDTA identificati viene fornita una definizione di PDTA che correttamente indica il rapporto tra PDTA e linee-guida (il PDTA come contestualizzazione della linea-guida) e inserisce come parti integranti del PDTA elementi di natura organizzativa, manageriale ed economica ([Allegato 12](#)). Non necessariamente però questo è quanto si può riscontrare nella totalità dei PDTA identificati. Talvolta, infatti, a fronte di una mancata definizione di PDTA, non è specificato alcun elemento di natura organizzativa/manageriale. In altri casi, a fronte di una definizione ampia di PDTA, gli elementi di natura organizzativa/manageriale sono scarni o poco evidenti e non viene fatto riferimento al modello organizzativo, alle competenze professionali e alle risorse presenti nel sistema sanitario regionale (SSR). Questo è soprattutto riscontrabile per PDTA legati a patologie trattate in ambito ospedaliero che tendono quindi a concentrarsi su questo passaggio e a tralasciare il contributo di altri professionisti e di altri ambiti di cura e/o assistenziali.

Tra le linee guida invece sono preponderanti (6/8) quelle cosiddette “terapeutiche” ([Allegato 13](#)) elaborate in Regione Emilia-Romagna. Si tratta di raccomandazioni d’uso di terapie farmacologiche per specifiche patologie tutte elaborate da gruppi multidisciplinari creati ad hoc per valutare, tramite

⁵⁶ In un caso (Linee guida carcinoma ovarico 2011/ Le neoplasie epiteliali dell’ovaio 2012 delle regione Emilia Romagna) la linea guida presenta solo due pagine dedicate al PDTA relativo. E’ stata classificata come linea guida ma comunque analizzata anche nei suoi contenuti come PDTA.

un metodo scientifico (il metodo GRADE)⁵⁷, l'evidenza clinica e le linee guida presenti in riferimento ad una certa terapia farmacologica e stilare, quindi, delle raccomandazioni d'uso (positive forti; positive deboli; negative deboli; negative forti). Come tale queste linee guida non si riferiscono al trattamento complessivo di una determinata patologia ma solo ad una sua componente, quella appunto della terapia farmacologica. In questo ambito molto interesse ha suscitato l'utilizzo dei farmaci di natura biotecnologica e alcune di queste linee guida sono state aggiornate in occasione dell'ingresso nella pratica clinica di nuovi farmaci biotecnologici. In Regione Emilia Romagna, grazie al Gruppo Regionale Farmaci Oncologici, sono presenti ulteriori raccomandazioni sull'uso in particolare di farmaci oncologici soprattutto di natura biotecnologica (es. trastuzumab, bevacizumab, cetuximab). Queste raccomandazioni non sono state considerate separatamente nella presente analisi, ma essendo incorporate nei rispettivi PDTA, sono state considerate come fonti informative per l'elaborazione dei PDTA stessi. Sulla base della numerosità, tra le dieci Regioni considerate, la Regione con il maggior numero di PDTA/linee guida regionali è l'Emilia Romagna, seguita da Piemonte, e Lombardia⁵⁸ (Tabella 1). Per la Regione Campania, Lazio, Sicilia e Toscana non sono stati reperiti né PDTA né linee-guida relative alle patologie considerate.

Tabella 1 - Numerosità dei PDTA/linee-guida regionali suddivisi per Regione.

Regioni	Numerosità
Emilia Romagna	11
Piemonte	6
Lombardia	2
Puglia	2
Veneto	1
Basilicata	1
Lazio	0
Toscana	0
Campania	0
Sicilia	0
TOTALE	23

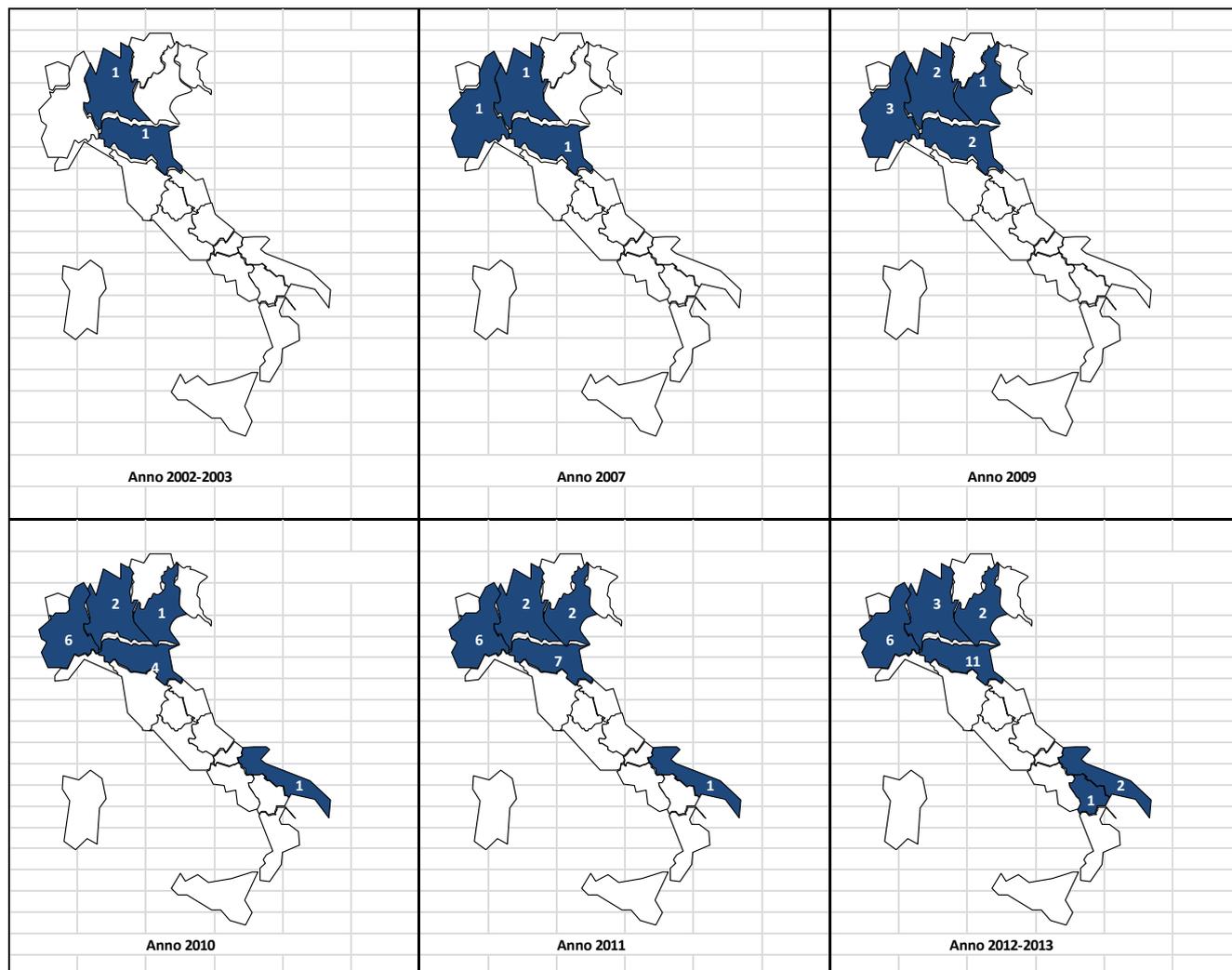
Inoltre, osservando le mappe tematiche (Figura 1) che illustrano l'evoluzione cronologica dell'elaborazione dei PDTA/linee-guida da parte delle Regioni si può notare che le tre Regioni con

⁵⁷ http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/Indice_A...Z/G/metodo-grade (ultimo accesso giugno 2013)

⁵⁸ E' necessario sottolineare che i sette PDTA individuati non sono la totalità dei PDTA pubblicati dalla Regione Piemonte fino ad oggi, bensì solamente quelli relativi a patologie nei cui percorsi terapeutici è previsto l'impiego di farmaci biotecnologici. Un elenco completo dei PDTA piemontesi è consultabile sul sito di ARESS Piemonte (<http://www2.aress.piemonte.it/cms/pdta-e-pic.html>, ultimo accesso: 12 luglio 2013). Anche le altre Regioni qui considerate hanno pubblicato a partire dal 2002, altri PDTA regionali oltre a quelli oggetto di questa ricerca. Tuttavia, come nel caso del Piemonte, si tratta di documenti relative a patologie generalmente curate con farmaci di sintesi chimica e non biotecnologici.

la più alta numerosità di PDTA/linee-guida sono anche quelle che per prime, a partire dal 2002-2003, hanno adottato questi strumenti di governo clinico. Questo in parte indica lo svilupparsi nel corso del tempo di una “cultura” dell’elaborazione di questo tipo di strumento in queste Regioni, ed in particolare in Emilia Romagna ed in Piemonte.

Figura 1 - Evoluzione cronologica dell’elaborazione di PDTA/linee-guida regionali, anni 2002-2013



Le patologie per le quali sono stati elaborati PDTA/linee-guida a livello regionale sono 14 (su un totale di 52 considerate; [Tabella 3](#)), con una particolare enfasi su tumori solidi (6), diabete mellito (5), epatiti (3), malattie infiammatorie autoimmuni (6), osteoporosi (2) e sclerosi multipla (1).

Tabella 2 - Elenco patologie per cui sono stati identificati PDTA/linee-guida regionali

Patologia	Numerosità
Diabete mellito	5
Artrite reumatoide e artrite idiopatica giovanile	4
Epatiti croniche (B e C)	3
Osteoporosi	2
Carcinoma colon-retto	2
Malattie infiammatorie croniche intestinali	1
Carcinoma ovarico	1
Carcinoma mammario	1
Carcinoma tiroideo	1
Psoriasi	1
Tumore gastrico	1
Sclerosi multipla	1
TOTALE	23

Gli elementi fondamentali dei PDTA/linee-guida identificati

Nei 23 PDTA/linee-guida sono stati identificati sei “elementi fondamentali” a cui viene data particolare rilevanza: la diagnosi, la terapia farmacologica e/o chirurgica, l’algoritmo terapeutico (ovvero la sequenza delle terapie), la stadiazione della malattia, la clinimetria e i criteri di individuazione di pazienti ad alto rischio (Tabella 3).

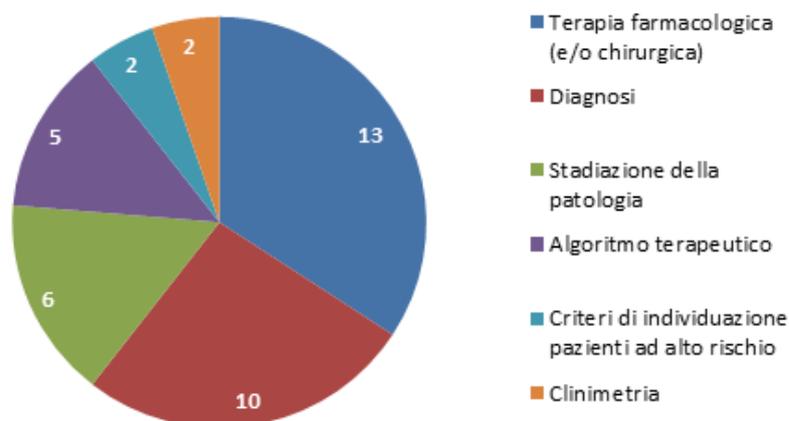
Tabella 3 - Elementi fondamentali dei PDTA/linee guida identificati

	Regione	Denominazione	Tipologia	Elementi fondamentali del PDTA/linee guida
1	Basilicata	Percorso per la gestione dell'HBV: Raccomandazioni di appropriatezza nella gestione delle infezioni da HBV	PDTA	diagnosi e terapia farmacologica
2	Emilia Romagna	Percorso diagnostico terapeutico-assistenziale del carcinoma del colon-retto	PDTA	diagnosi, stadiazione, terapia farmacologica e chirurgica
3	Emilia Romagna	Percorso diagnostico--terapeutico--assistenziale del carcinoma mammario	PDTA	diagnosi, stadiazione, terapia farmacologica e chirurgica
4	Emilia Romagna	Linee guida clinico organizzative per il management del diabete mellito in Emilia-Romagna	PDTA	algoritmo terapeutico
5	Lombardia	Definizione delle procedure per la gestione integrata del paziente diabetico	PDTA	algoritmo terapeutico
6	Lombardia	Percorso diagnostico-terapeutico per l'artrite reumatoide	PDTA	diagnosi e clinimetria
7	Piemonte	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale del dolore addominale e delle malattie infiammatorie croniche intestinali	PDTA	diagnosi

8	Piemonte	Percorso tumore del colon retto. Criteri di riferimento per la verifica di accreditamento istituzionale	PDTA	stadiazione della patologia
9	Piemonte	Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale relativo a pazienti che necessitano di assistenza diabetologica	PDTA	algoritmo terapeutico
10	Piemonte	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle epatopatie croniche	PDTA	diagnosi e terapia farmacologica
11	Piemonte	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle malattie tiroidee	PDTA	diagnosi
12	Puglia	Percorso Diagnostico terapeutico per la cura dell'osteoporosi	PDTA	criteri di individuazione per pazienti ad alto rischio di fratture, terapia farmacologica
13	Puglia	Percorso diagnostico terapeutico per la cura dell'artrite reumatoide	PDTA	diagnosi, clinimetria, terapia farmacologica
14	Emilia Romagna	Percorso regionale di diagnosi e terapia della sclerosi multipla	PDTA	diagnosi e clinimetria
15	Veneto	Prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito	PDTA *	algoritmo terapeutico
1	Emilia Romagna	Linee guida carcinoma ovarico (2011) e Linee guida per le neoplasie epiteliali dell'ovaio (2012)	Linea-guida	diagnosi, stadiazione, terapia farmacologica e chirurgica
2	Emilia Romagna	Tumore gastrico metastatico o non operabile - trastuzumab I linea di terapia: raccomandazioni d'uso	Linea guida (terapeutica)	terapia farmacologica
3	Emilia Romagna	Trattamento dell'Artrite Idiopatica sistemica Giovanile con particolare riferimento ai farmaci biologici	Linea guida (terapeutica)	stadiazione malattia, terapia farmacologica
4	Emilia Romagna	Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici (2010) e Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto - il posto in terapia del tocilizumab e golimumab (2011)	Linea guida (terapeutica)	stadiazione malattia, terapia farmacologica
5	Emilia Romagna	Trattamento della epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC)	Linea guida (terapeutica)	algoritmo terapeutico, terapia farmacologica
6	Emilia Romagna	Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici (2009); Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave. Il posto in terapia di ustekinumab (2010); Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave; Etanercept nel trattamento della psoriasi in età pediatrica (2012)	Linea guida (terapeutica)	terapia farmacologica
7	Emilia Romagna	Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete	Linea guida (terapeutica)	terapia farmacologica
8	Piemonte	Linee guida per l'osteoporosi	linea guida	criteri di individuazione per pazienti ad alto rischio di fratture

Nota: più elementi possono essere presenti nello stesso PDTA/linea guida

* Il documento ha una natura programmatica più che di semplice PDTA



La *terapia farmacologica* (e/o chirurgica) è di particolare importanza in numerosi PDTA/linee guida (13), e in particolare nei PDTA riferiti alle patologie oncologiche e autoimmuni, per cui è necessario specificare l'utilizzo in prima e seconda linea delle terapie farmacologiche. La *diagnosi* è l'elemento centrale di 10 PDTA/linee-guida. Essa è abbinata in numerosi casi ad un forte accento sulla terapia farmacologica o chirurgica (soprattutto per le patologie tumorali solide) o sulla *clinimetria*, ovvero la valutazione di particolari segni indicatori o sintomi della patologia, come ad esempio il numero di articolazioni doloranti o gonfie nel caso di sospetta artrite reumatoide. I *criteri di individuazione* di pazienti ad alto rischio sono invece soprattutto presenti nei PDTA relativi all'osteoporosi come parametri per riconoscere i soggetti a più alto rischio di fratture.

Nonostante non se ne possa dare una definizione univoca, in questo studio intendiamo con il termine "*algoritmo terapeutico*" un modello matematico che basandosi su caratteristiche di età, durata della malattia, fattori di rischio e complicanze, identifica diversi profili di malattia, da sottoporre a schemi di cura personalizzati. Il caso del diabete mellito è in questo senso esemplare e infatti questo tema è di particolare rilevanza nei PDTA/linee guida relative a questa patologia. Trattandosi di una malattia multifattoriale in cui sono cruciali i fattori ambientali per lo sviluppo e la progressione della malattia, l'analisi approfondita delle caratteristiche del paziente, il suo stile di vita, l'anamnesi e altri dati possono fornire una base importante per predire l'andamento della patologia e quindi per definire il percorso di cura.

Infine, la *stadiazione* della malattia risulta particolarmente importante per le patologie tumorali solide dove l'analisi della massa tumorale e delle sue caratteristiche può fornire informazioni

cruciali sulla progressione della malattia e quindi sulle modalità di intervento. Essa quindi rappresenta lo snodo cruciale di PDTA dedicati a percorsi di cura in oncologia, quali quelli per il carcinoma mammario e ovarico, al colon-retto e alla tiroide. Il criterio della stadiazione è inoltre importante nel campo delle malattie infiammatorie auto-immuni, in particolare dell'artrite reumatoide, per la quale esiste anche un modello condiviso di valutazione della progressione della malattia proposto dalla Società Italiana di Reumatologia⁵⁹. La stadiazione della malattia in questo caso è di particolare importanza visto che le terapie farmacologiche sono scelte anche sulla base della gravità della malattia stessa.

Fonti informative per l'elaborazione dei PDTA/linee-guida identificati

Le fonti informative dei percorsi individuati sono molteplici, e la maggioranza dei PDTA/linee-guida esaminati si riferisce esplicitamente a più di una fonte (si veda l'[Allegato 14](#) per un dettaglio delle fonti informative; [Figura 2](#) per una sintesi). I dati epidemiologici, di clinical trial ed eventuali studi italiani sulla patologia in esame sono riassunti in tutti i PDTA/linee-guida ed occupano spesso uno spazio consistente all'interno dei documenti costituendone per lo più l'introduzione, ma non sono necessariamente la fonte principale per l'elaborazione del PDTA, delle linee guida e soprattutto delle raccomandazioni in esse contenute. Le fonti informative di riferimento per la stesura del PDTA/linea-guida sono, infatti, in primis le linee-guida internazionali (elaborate da società scientifiche ma anche agenzie quali NICE/HAS/AHQAR) e nazionali (elaborate da società scientifiche). Le linee guida, soprattutto nei casi delle Regioni Piemonte ed Emilia Romagna, sono raccolte sistematicamente e valutate poi per la loro validità attraverso metodi scientifici quali il GRADE.

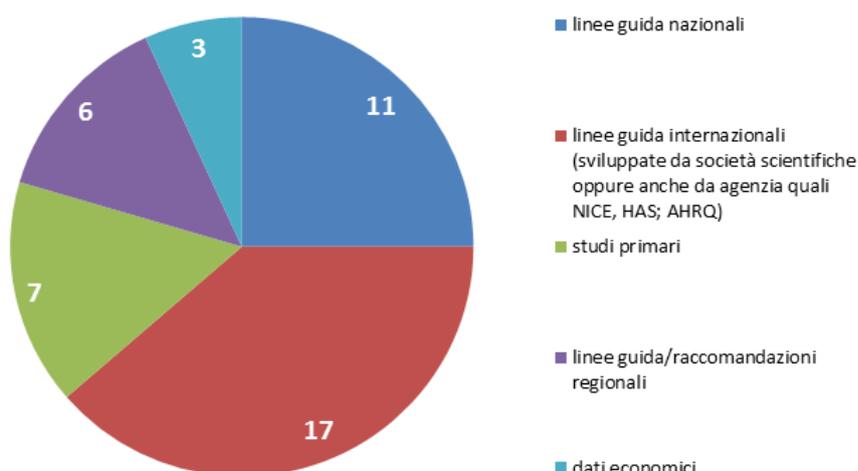
Non manca però l'utilizzo e la valutazione di studi primari, soprattutto nelle linee guida e quando l'evidenza accumulata è ancora limitata, e la considerazione di linee guida e raccomandazioni regionali, questo soprattutto nel caso di PDTA prodotti dalla Regione Emilia Romagna. In particolare i PDTA oncologici (colon-retto e mammella) elaborati in questa Regione, infatti, fanno esplicito riferimento alle raccomandazioni elaborate dal Gruppo Regionale Farmaci Oncologici, come già spiegato nelle sezioni precedenti, così come ad altre raccomandazioni relative ad altri passaggi del PDTA.

Infine, in pochi casi (3) vengono anche forniti dati economici relativi al costo annuo di terapia con determinati farmaci e alla loro costo-efficacia (si veda anche la sezione successiva per dettagli su

⁵⁹ "Linee guida nazionali sul trattamento con farmaci biologici dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica". Società Italiana di Reumatologia, 2012.

questo punto). E' interessante notare come i PDTA/linee guida in cui ci si riferisce esplicitamente ai *technology appraisal* del NICE non considerano mai la dimensione "costo" ma solo quella di "efficacia" nelle proprie valutazioni, ad indicare che la costo-efficacia è ancora poco utilizzata o accettata come criterio per la formulazione di raccomandazioni.

Figura 2 - Fonti informative per elaborazione PDTA/linee guida



I farmaci biotecnologici nei PDTA e nelle linee guida: place in therapy e terapie a confronto

Il riferimento all'uso e alle modalità di impiego dei farmaci biotecnologici si trova nella quasi totalità dei PDTA/linee guida (19/23) reperiti, mentre non vi è alcun cenno in quattro di essi (si veda l'[Allegato 15](#) per i dettagli, organizzati in base alla patologia). In alcuni casi è possibile che alcuni farmaci biotecnologici non siano nominati nei PDTA/linee guida semplicemente perché queste sono state elaborate precedentemente alla loro entrata nel SSN. Ad esempio è solo con la linee guida del 2013 prodotta della Regione Emilia Romagna sul diabete mellito che si comincia a parlare di insulino-mimetici/analoghi e del farmaco liraglutide (GPL-1) di recente approvazione.

Mentre nella maggior parte dei casi il "place in therapy", quindi la sequenza con cui il farmaco deve essere somministrato rispetto ad altri, corrisponde esattamente a quella delle indicazioni registrate ed approvate da EMA prima ed AIFA poi, vi sono dei casi in cui i PDTA/linee guida forniscono delle raccomandazioni più restrittive rispetto alle indicazioni registrate (in grigio nell'[Allegato 15](#)). Questi casi sono discussi nei prossimi paragrafi. Per la maggior parte si riferiscono a PDTA/linee guida elaborate dalla Regione Emilia-Romagna

1. PDTA per il carcinoma del colon-retto: impiego di bevacizumab, cetuximab e panitumumab

Per il trattamento del carcinoma del colon-retto sono registrati i seguenti farmaci biotecnologici: bevacizumab (prima linea), cetuximab (prima/seconda linea), panitumumab (seconda linea). Nel caso del PDTA elaborato dalla Regione Emilia Romagna si notano numerosi scostamenti rispetto a queste indicazioni. Vengono infatti riportate le indicazioni elaborate del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici che ha espresso raccomandazioni fortemente negative rispetto all'uso di cetuximab. Ad esempio viene raccomandato che *“nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine, in prima linea, NON deve essere utilizzato”* (Raccomandazione negativa forte). In altre parole l'uso in prima linea di cetuximab (anche in combinazione) viene sempre sconsigliato. Vengono inoltre date diverse raccomandazioni negative “deboli” anche nei confronti dell'uso di bevacizumab come ad esempio *“nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato”* (Raccomandazione negativa debole) oppure *“nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed oxaliplatino, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato”* (Raccomandazione negativa debole). Infine rispetto al panitumumab si indica che l'evidenza di efficacia non è ritenuta sufficientemente valida dalla commissione terapeutica regionale e come tale il farmaco non è stato inserito nel prontuario terapeutico regionale⁶⁰.

Nel caso del PDTA della Regione Piemonte, invece, le limitazioni appaiono meno forti. Si dice infatti che *“l'uso di terapie “target oriented” anti-EGFr (cetuximab) e anti-VEGF (bevacizumab) ha dimostrato di poter incrementare i risultati della chemioterapia; il bevacizumab può essere considerato in associazione alla chemioterapia con irinotecan e/o 5fluorouracile nei pazienti non pretrattati (1° linea); Il cetuximab può essere impiegato in pazienti EGFR+ resistenti a irinotecan (di solito in 3° linea); tali indicazioni sono oggetto di aggiornamento (febbraio 2008).”* Mentre quindi l'uso di bevacizumab in prima linea è confermato, per il cetuximab non viene mai previsto il trattamento in prima linea anche se si prevede un aggiornamento delle indicazioni, lasciando quindi la possibilità di accomodare un uso più esteso di questo farmaco.

⁶⁰ Scheda di valutazione del panitumumab (<http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/78panitumumab/view?searchterm=panitumumab>, ultimo accesso maggio 2013)

2. PDTA per il carcinoma ovarico: impiego di bevacizumab

Nonostante nelle indicazioni di bevacizumab per il trattamento del carcinoma ovarico sia previsto l'impiego in prima linea in combinazione con carboplatino e paclitaxel, nel PDTA elaborato dalla Regione Emilia Romagna (due documenti del 2011 e 2012) questa indicazione non è nominata o descritta.

3. PDTA carcinoma mammario: impiego di trastuzumab e bevacizumab

Nel PDTA per la cura del carcinoma mammario elaborato dalla Regione Emilia Romagna sono confermate le indicazioni registrate per la terapia adiuvante e per quella di malattia avanzata con trastuzumab. Nel caso di bevacizumab, invece, che è attualmente autorizzato in combinazione con paclitaxel o docetaxel per il trattamento di prima linea nel carcinoma mammario metastatico, la raccomandazione del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici si pone in netto contrasto rispetto alle indicazioni registrate. Il gruppo di lavoro infatti ha espresso una raccomandazione negativa relativamente all'impiego di bevacizumab in combinazione con un tassano per il trattamento di prima linea della malattia metastatica:

4. PDTA e linea guida per il trattamento dell'artrite reumatoide: impiego dei farmaci biotecnologici

Nel caso dei PDTA di Regione Lombardia, Puglia ed Emilia Romagna la *place in therapy* per gli anti TNF alfa di prima generazione (adalimumab, etanercept e infliximab) corrisponde alle indicazioni registrate: gli anti TNF alfa devono essere riservati ai pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs e solo in casi altamente selezionati (early rheumatoid arthritis con DAS > 5,1 e presenza di fattori prognostici negativi) possono essere prescritti quale prima scelta. Il *place in therapy* di rituximab e abatacept risulta altrettanto confermato: in combinazione col metotressato, questi farmaci vengono usati quando la malattia è attiva, si è verificato fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs e un fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti TNF alfa. All'entrata sul mercato di un nuovo anti-TNF alfa (tocilizumab), le raccomandazioni della Regione Emilia Romagna del 2011 riconoscono a questo farmaco una posizione molto simile a quella di rituximab e abatacept indicando infatti che “non ci sono dati sufficienti per stabilire un criterio di scelta fra un 2° anti TNF alfa, rituximab, abatacept e tocilizumab”. Nel caso del golimumab, farmaco con un posizionamento simile ad adalimumab, etanercept ed infliximab (con la possibilità quindi di prima linea nel caso di malattia grave, attiva e progressiva), le raccomandazioni del

gruppo regionale dell'Emilia-Romagna, escludono invece l'impiego del golimumab nei pazienti *naïves* e in monoterapia. “Il gruppo di lavoro inoltre, dopo aver esaminato le prove di efficacia ed il profilo di sicurezza del golimumab attualmente disponibili, non ritiene di raccomandarne l'uso in caso di fallimento terapeutico di adalimumab, etanercept, infliximab o certolizumab”.

5. Conclusioni

L'analisi condotta mostra che, pur in presenza di un crescente interesse nei confronti dei PDTA, non molte Regioni sembrano avere adottato questo tipo di strumento di governo clinico. Avendo comunque prescelto 52 patologie non possiamo esser certi che la nostra fotografia sia in effetti rappresentativa della situazione italiana. Alcune Regioni come l'Emilia Romagna e il Piemonte appaiono, però, aver maturato una importante competenza nello stilare PDTA e nell'applicare metodologie scientifiche per la selezione e la valutazione dell'evidenza clinica. La modalità utilizzata appare comune: formare gruppi multidisciplinari di scopo regionale in grado di processare l'evidenza clinica accumulata e valutarne il grado di validità, per poi formulare raccomandazioni vincolanti per la pratica clinica e, se riguardanti la terapia farmacologica, collegate anche a decisioni di inserimento nel prontuario regionale.

Nei PDTA e linee guida selezionate la terapia farmacologica ed in particolare l'utilizzo di farmaci biotecnologici rappresenta un tema di grande importanza con ripercussioni economiche che solo in pochissimi casi, però, vengono ad essere evidenziate (ad esempio mostrando il costo annuo per trattamento con diversi farmaci a confronto oppure fornendo i rispettivi valori di costo-efficacia). E' quindi molto chiaro che l'intento di PDTA e linea guida regionali è quello di lasciare da parte i temi economici per concentrarsi invece su quelli di natura clinica. Nonostante ciò, è stata rilevata comunque una certa cura nell'integrare almeno aspetti di carattere organizzativo e manageriale nei PDTA identificati e di differenziarli, quindi, dalle linee-guida.

Come appena descritto, l'impiego dei farmaci biotecnologici è un tema rilevante nei PDTA e nelle linee guida identificate. Per la maggior parte il *place in therapy* e le indicazioni raccomandate in questi documenti corrispondono a quelle registrate. Esistono alcune (seppur poche) situazioni in cui le raccomandazioni regionali (in particolare della Regione Emilia Romagna) risultano più restrittive rispetto a quelle registrate, soprattutto quando riferite all'estensione in prima linea (di solito in combinazione) di antitumorali di natura anticorpale. L'impatto in pratica di questo tipo di raccomandazione sui volumi di questi farmaci non è stato ancora studiato, così come non è chiaro il

livello di concreta applicazione nel contesto dei sistemi sanitari regionali di questi PDTA e linee guida. Se funzionino veramente quindi come strumenti di governo clinico è ancora da verificare.

Bibliografia

AIOM-CERGAS Bocconi. 2007. *I PDTA ospedalieri per il carcinoma del colon-retto. Sette aziende a confronto.*

ARESS 2007 *Raccomandazioni per la costruzione di PDTA e PIC nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte.*

Desperati & Gandini. 2010. *Percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali*, ASL Alessandria.

Institute of Medicine (IOM). *Guidelines for Clinical Practice. From Development to Use.* Washington DC, National Academy Press, 1992.

Lippi Bruni M, Nobilio L, Ugolini C. 2009. Economic incentives in general practice: the impact of pay-for-participation and pay-for-compliance programs on diabetes care. *Health Policy* 90, 2: 140-144.

Osservatorio sui Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, Osiris Piemonte, 2013. (<http://158.102.224.116/Osiris/site/304/default.aspx>; ultimo accesso giugno 2013)

Tozzi, V.. 2003. *Il percorso assistenziale: uno strumento innovativo di gestione.* In Anessi Pessina E., Cantù E. (a cura di), *Aziendalizzazione della sanità in Italia, Rapporto OASI 2003*, Egea, 2003.

Allegato 12 - Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) identificati

#	Regione	Anno	Denominazione	Tipologia	Patologia	Definizione di PDTA	Elementi di natura organizzativa/manageriale associati al PDTA
1	Basilicata	2012	Percorso per la gestione dell'HBV: Raccomandazioni di appropriatezza nella gestione delle infezioni da HBV	PDTA	Epatite B cronica	I Percorsi Diagnostici Terapeutici (PDT) sono strumenti di valutazione del grado d'appropriatezza delle prestazioni ed attività sanitarie che, combinate fra loro, costituiscono l'iter di cura del Paziente. Sono il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse specialità cliniche e professionali.	Adozione del Chronic care model per la cura delle epatopatie derivanti da epatite B; viene specificato il ruolo rispettivo di specialisti ospedalieri (AO di Potenza) e MMG (ASL Matera e Potenza) così come dei Centri ambulatoriali specialistici distrettuali aziendali ed Ambulatori Patologie Epatiche; viene indicata sia una strategia di disseminazione del PDTA sia una serie di indicatori da misurare per monitorare la sua applicazione; obiettivo di risparmio sulla spesa per questa patologia (farmaci meno costo-efficaci)
2	Emilia Romagna	2003	Linee guida clinico organizzative per il management del diabete mellito in Emilia-Romagna	PDPA	Diabete mellito	Il percorso fornisce criteri organizzativi per la "gestione integrata del diabete mellito" corredato di un sistema di indicatori di struttura, di processo e di esito. La gestione integrata prevede la produzione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso da tutti gli operatori sanitari interessati, ricavato dalle linee guida internazionali e nazionali ed integrato dalla conoscenza delle risorse utilizzabili	Adozione del paradigma di assistenza integrata come "una partecipazione congiunta dello Specialista e del Medico di Medicina Generale(MMG) o Pediatra di Libera Scelta (PLS) in un programma stabilito d'assistenza nei confronti dei pazienti con patologie croniche in cui lo scambio d'informazioni, che vanno oltre la normale routine, avviene da entrambe le parti e con il consenso informato del paziente"; vengono specificati chiaramente i ruoli di MMG, specialista /centro diabetologico, paziente e organizzazione sanitaria/asl; indicazione di indicatori per monitorare applicazione del PDPA e relative fonti dato necessarie
3	Emilia Romagna	2012	Percorso diagnostico terapeutico-assistenziale il carcinoma del colon-retto	PDPA	carcinoma colon-retto	non specificato	pochissime note di natura organizzativa nella fase iniziale di diagnosi (invio più o meno diretto allo specialista) e sul follow-up per cui è previsto anche un sostegno psico-sociale; nessuna contestualizzazione rispetto all'organizzazione del SSR
4	Emilia Romagna	2012	Percorso diagnostico--terapeutico--assistenziale del carcinoma mammario	PDPA	Carcinoma mammario	non specificato	pochissime note di natura organizzativa tra cui per il follow-up il sostegno psico-sociale; nessuna contestualizzazione rispetto all'organizzazione del SSR

5	Lombardia	2002	Definizione delle procedure per la gestione integrata del paziente diabetico	PDTA	Diabete mellito	Percorso assistenziale del paziente diabetico nei suoi diversi aspetti: clinici, economici, qualitativi, in un'ottica di Disease Management	Adozione del modello Disease Management (DM) come strumento di analisi del percorso assistenziale nei suoi aspetti clinici, economici e qualitativi e l'approvvigionamento di presidi farmaceutici a carico del SSN; esplicitazione dei ruoli degli attori coinvolti nella gestione integrata del diabete (MMG, specialisti/centro diabetologico, pazienti) e set di indicatori per il monitoraggio dell'applicazione del PDTA
6	Lombardia	2009	Percorso diagnostico-terapeutico per l'artrite reumatoide	PDTA	Artrite reumatoide (precoce)	non specificato	non specificati
7	Piemonte	2009	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale del dolore addominale e delle malattie infiammatorie croniche intestinali	PDTA	Malattie infiammatorie croniche intestinali	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale(PDTA) è uno strumento di "Clinical Governance" che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (territorio, ospedale ecc) sono coinvolte nella presa in cura del cittadino con problemi di salute. Il PDTA consente inoltre di valutare la congruità delle attività svolte rispetto alle linee guida di riferimento, agli obiettivi e alle risorse disponibili, conducendo, attraverso la misura delle attività e degli esiti, al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.	non chiaro se e come gli aspetti organizzativi del PDTA siano stati declinati sulla base dell'organizzazione del SSR; il focus principale è sugli aspetti clinico-diagnostici e su quali siano evidence-based
8	Piemonte	2009	Percorso tumore del colon retto. Criteri di riferimento per la verifica di accreditamento istituzionale	PDTA	cancro colon-retto	Contestualizzazione di linee guida, relative ad una patologia o problematica clinica, nella specifica realtà organizzativa di un'azienda sanitaria, tenute presenti le risorse ivi disponibili. I PDTA sono quindi documenti locali che, sulla base delle linee guida ed in relazione alle risorse disponibili, descrivono rispetto ad una patologia o un problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno della organizzazione e permettono un'analisi degli scostamenti tra la situazione attesa e quella osservata.	Identificazione di indicatori sia clinici che organizzativi (il rispetto del PDTA è legato all'accreditamento della struttura) ma in generale il documento tende a focalizzarsi sulla gestione del problema a livello esclusivamente ospedaliero)

9	Piemonte	2010	Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale relativo a pazienti che necessitano di assistenza diabetologica	PDTA	Diabete mellito	non specificato	Viene evidenziato come il PDTA si inserisca nel contesto più ampio di pianificazione di ogni ASL in materia. Ogni ASL ha infatti nominato un apposito Comitato Diabetologico che ha contribuito alla definizione del Piano della Qualità dell'assistenza diabetologica e del relativo modello organizzativo. Il Piano della Qualità è un documento volto a definire obiettivi, risorse, responsabilità, sistemi di comunicazione e valutazione delle attività/processi e dei percorsi di assistenza diabetologica ed è finalizzato a descrivere le modalità operative e clinico-organizzative adottate in ciascun ambito territoriale coerentemente con le linee guida nazionali ed internazionali. In particolare sono identificati degli appositi servizi qualificati, a livello regionale, come Centri di accoglienza, di indirizzo e supporto al Percorso diagnostico e terapeutico assistenziale del diabete mellito.
10	Piemonte	2010	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle epatopatie croniche	PDTA	Epatiti virali (e non)	cfr. # 7	Documento maggiormente focalizzato su aspetti clinici che di natura organizzativa. Nessun riferimento all'organizzazione del SSR
11	Piemonte	2010	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle malattie tiroidee	PDTA	Neoplasie tiroidee (altre disfunzioni della tiroide)	cfr. # 7	Documento maggiormente focalizzato su aspetti clinici che di natura organizzativa. Nessun riferimento all'organizzazione del SSR ma per alcune patologie identificazione dei compiti del MMG e loro distinzione da quelli dello specialista
12	Puglia	2010	Percorso Diagnostico Terapeutico per la cura dell'Osteoporosi	PDTA	Osteoporosi	Raccomandazione per la corretta applicazione professionale dei criteri terapeutici e diagnostici per un'utile gestione di tipo manageriale per il conseguimento di obiettivi di salute	non specificati
13	Puglia	2012	Percorso diagnostico terapeutico per la cura dell'artrite reumatoide	PDTA	Artrite reumatoide	Cfr. # 12	Viene sottolineato il ruolo e i compiti del MMG e indicata la creazione/accreditamento di "centri per il trattamento delle artriti con farmaci biologici" che possano utilizzare e monitorare questi farmaci al meglio; si nomina un piano di disseminazione del PDTA soprattutto tra gli MMG

14	Emilia Romagna	2011	Percorso regionale di diagnosi e terapia della sclerosi multipla	PDTA	sclerosi multipla	non specificato	Si discutono i ruoli e compiti di una varietà di operatori sanitari coinvolti nella cura di questo tipo di paziente ed eventuali meccanismi di integrazione del loro lavoro; si presentano due chiari modelli organizzativi (ripresi dal contesto di Ferrara) sia per i centri che somministrano natalizumab (con loro relativo accreditamento) sia per il day hospital/day service/ambulatorio dedicato alla sclerosi multipla
15	Veneto	2009	Prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito	PDTA *	Diabete mellito	non specificato	Vengono descritti in modo dettagliato tutti gli attori coinvolti e l'organizzazione dei servizi per i diabetici
(16)	Emilia Romagna	2011/2012	Linee guida carcinoma ovarico (2011) e Le neoplasie epiteliali dell'ovaio (2012)	Linea-guida (PDTA)**	carcinoma ovarico	L'iter assistenziale delle donne con sospetta o accertata neoplasia ovarica, le competenze professionali che devono intervenire nelle diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico e le caratteristiche che debba possedere, nel suo complesso, l'assetto organizzativo volto a sostenere le varie fasi del percorso assistenziale in oggetto. Tale contestualizzazione rappresenta la traduzione delle linee guida nel percorso diagnostico-terapeutico assistenziale della patologia in esame.	Solo due pagine sono dedicate al vero PDTA ma vengono indicati per i vari passaggi chi dovrebbe svolgere quale ruolo tra gli operatori sanitari, in quale setting di cura e con quali output

Note: * Il documento ha carattere programmatico (più che semplice PDTA) per l'intero sistema di servizi legati alla prevenzione e cura del diabete. Come tale ha natura più organizzativa che clinica;

** Documenti classificati come linee guida che dedicano solo due pagine al PDTA vero e proprio

Allegato 13- Linee guida identificate

#	Regione	Anno	Denominazione	Tipologia	Patologia
1	Emilia Romagna	2009/2010/2012	Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici (2009); Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave. Il posto in terapia di ustekinumab (2010); Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave; Etanercept nel trattamento della psoriasi in età pediatrica (2012)	linea guida (terapeutica)	psoriasi
2	Emilia Romagna	2010/2011	Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici (2010) e Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto Il posto in terapia del tocilizumab e golimumab (2011)	linea guida (terapeutica)	artrite reumatoide
3	Emilia Romagna	2010	Trattamento della epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC)	linea guida (terapeutica)	epatite B cronica
4	Emilia Romagna	2011/2012	Linee guida carcinoma ovarico (2011) e Le neoplasie epiteliali dell'ovaio (2012)	Linea guida	carcinoma ovarico
5	Emilia Romagna	2011	Tumore gastrico Metastatico o non operabile- trastuzumab I linea di terapia Raccomandazioni d'uso	linea guida (terapeutica)	tumore gastrico
6	Emilia Romagna	2012	Trattamento sistemico dell'Artrite Idiopatica Giovanile con particolare riferimento ai farmaci biologici	linea guida (terapeutica)	artrite idiopatica giovanile
7	Emilia Romagna	2013	Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete	linea guida (terapeutica)	diabete mellito (tipo II)
8	Piemonte	2007	Linee guida per l'osteoporosi	linea guida	osteoporosi

Allegato 14- Fonti informative utilizzate per l'elaborazione del PDTA/linee guida

Regione	Denominazione	Patologia	Fonti informative	Linee-guida di riferimento	
PDTA					
1	Basilicata	Percorso per la gestione dell'HBV: Raccomandazioni di appropriatezza nella gestione delle infezioni da HBV	Epatite B cronica	linee guida nazionali	Linee Guida HBV: Paradigma di Stresa 2009
2	Emilia Romagna	Percorso diagnostico terapeutico-assistenziale il carcinoma del colon-retto	carcinoma colon-retto	linee guida nazionali e internazionali ; raccomandazioni formulate in passato dalla regione e agenzia sanitaria su parti del percorso	non specificato; Raccomandazioni regionali Gruppo Regionale Farmaci Oncologici, Raccomandazione sull'utilizzo della chemio-radioterapia nella fase pre-operatoria nei pazienti con tumore del retto in stadio II-III; raccomandazioni specifiche sulla chemioterapia adiuvante e su quella per malattia avanzata metastatica
3	Emilia Romagna	Percorso diagnostico--terapeutico--assistenziale del carcinoma mammario	Carcinoma mammario	linee guida nazionali e internazionali ; raccomandazioni formulate in passato dalla regione e agenzia sanitaria su parti del percorso	Linee guida clinico organizzative per il tumore della mammella (Regione Piemonte, 2002); Linee guida Neoplasie della mammella (AIOM, 2012); Evidence-based Guideline 1-14 Version 2 Baseline Staging Tests in Primary Breast Cancer (Cancer care Ontario, 2011); American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting; Management of breast cancer in women (SIGN, 2005); Guidance on Cancer Services_ Improving Outcomes in Breast Cancer (NICE, 2002); Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (ESMO, 2011); Raccomandazione sul miglioramento dell' accesso ai servizi di specialistica ambulatoriale; percorso diagnostico terapeutico per lo screening e la diagnosi precoce dle tumore alla mamammella ; Raccomandazioni sulla tecnica del linfonodo sentinella; Raccomandazioni regionali Gruppo Regionale Farmaci Oncologici: Raccomandazioni sull'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), Raccomandazione sull'impiego dei taxani come terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi in assenza di cardiopatia; Raccomandazioni sull'impiego degli inibitori dell'aromatasi (IA) nel trattamento adiuvante delle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+); Raccomandazioni I sull'impiego del fulvestrant nel trattamento avanzato del tumore mammario con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa; Raccomandazioni d'uso: "Tumore mammario metastatico (I linea di terapia): Bevacizumab"

4	Emilia Romagna	Linee guida clinico organizzative per il management del diabete mellito in Emilia-Romagna	Diabete mellito	linee guida nazionali e internazionali (valutazione metodologica e una sintesi delle principali raccomandazioni delle linee guida disponibili sul management del diabete mellito); linee-guida delle aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna	Canadian Diabetes Association, 1998; International Diabetes Federation (Europa), 1998; American Academy of Family Physicians - American Diabetes Association, 1999; Organizzazione Mondiale della Sanità, 1999; ANAES. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, 2000; ICSI Institute for clinical systems improvement, 2000; New Zealand Guidelines Group, 2000; American Diabetes Association – ADA, 2001; Società Italiana di Diabetologia, 2001
5	Lombardia	Definizione delle procedure per la gestione integrata del paziente diabetico	Diabete mellito	Linee guida regionali sul diabete	Linee guida diagnostiche e terapeutiche della Regione Lombardia "Prevenzione e cura del diabete mellito" (DGR 21 febbraio 2000 - n. 6/48301)
6	Lombardia	Percorso diagnostico-terapeutico per l'artrite reumatoide	Artrite reumatoide (precoce)	studi primari (anche di natura economica), linee guida internazionali	
7	Piemonte	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale del dolore addominale e delle malattie infiammatorie croniche intestinali	Malattie infiammatorie croniche intestinali	linee guida nazionali ed internazionali (valutazione metodologica e una sintesi delle principali raccomandazioni delle linee guida)	Numerose linee guida formulate da NICE, ECCO, British Society of Gastroenterology, SINPE, American Society of Colon and Rectal Surgeons
8	Piemonte	Percorso tumore del colon retto. Criteri di riferimento per la verifica di accreditamento istituzionale	cancro colon-retto	linee guida nazionali, internazionali e regionali	linee guida AIOM, NCCN Clinical Practice Guidelines, ESMO (European Society of Medical Oncology), Commissione Oncologica Regionale, linee guida ASSR
9	Piemonte	Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale relativo a pazienti che necessitano di assistenza diabetologica	Diabete mellito	linee guida nazionali e internazionali	non specificato; breve riferimento alle "Linee guida per l'assistenza integrata alla persona con diabete mellito tipo 2" siglato il 31.7.2008 dalle OO.SS. rappresentative a livello nazionale della Medicina Generale e della Diabetologia
10	Piemonte	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle epatopatie croniche	Epatiti virali (e non)	Linee guida nazionali ed internazionali, Consensus Conference (valutazione metodologica e una sintesi delle principali raccomandazioni delle linee guida)	Linee guida formulate da: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato; European Association for the Study of the Liver, AASLD

11	Piemonte	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle malattie tiroidee	Neoplasie tiroidee (altre disfunzioni della tiroide)	linee guida nazionali e internazionali	AACE/AME/ETA American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi & European Thyroid Association(2010); British Thyroid Association 2006
12	Puglia	Percorso Diagnostico Terapeutico per la cura dell'Osteoporosi	Osteoporosi	linee guida internazionali	numerose linee guida internazionali sono indicate nella bibliografia elaborate da società scientifiche sia europee che americane
13	Puglia	Percorso diagnostico terapeutico per la cura dell'artrite reumatoide	Artrite reumatoide	linee guida nazionale (soprattutto per quanto riguarda l'uso dei farmaci biologici)	linee guida SIR
14	Emilia Romagna	Percorso regionale di diagnosi e terapia della sclerosi multipla	sclerosi multipla	studi primari (RCT sulle terapie farmacologiche), linee guida internazionali	linee guida NICE
15	Veneto	Prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito	Diabete mellito	dati epidemiologici del Veneto, evidenze in letteratura (es Verona Diabetes Study), piano nazionale di prevenzione	
LINEE-GUIDA					
1	Emilia Romagna	Linee guida carcinoma ovarico (2011) e Le neoplasie epiteliali dell'ovaio (2012)	carcinoma ovarico	linee guida nazionali e internazionali (valutazione delle diverse linee guida mediante metodologia GRADE da parte di gruppo multidisciplinare)	Selezionata linea guida di riferimento SIGN N.75 "Epitelian ovarian cancer" (edizione 2003 e successiva revisione 2007)
2	Emilia Romagna	Tumore gastrico Metastatico o non operabile- trastuzumab I linea di terapia Raccomandazioni d'uso	tumore gastrico	Linee guida internazionali	Le linee guida sul carcinoma dello stomaco del NCCN (2011) dove il trastuzumab è considerato standard terapeutico nei tumori gastrico/giunzione gastroesofagea metastatico HER2+, senza indicazione specifica della linea di terapia e la raccomandazione NICE (2010 + editoriale lancet oncology gennaio 2011) prevede l'utilizzo di trastuzumab associato a cisplatino e 5FU nei pazienti con tumore gastrico/giunzione gastroesofagea metastatico HER2+, solo con istologia IHC 3+, in prima linea di terapia
3	Emilia Romagna	Trattamento sistemico dell'Artrite Idiopatica Giovanile con particolare riferimento ai farmaci biologici	artrite idiopatica giovanile	Linee guida internazionali	Linee guida American College of Rheumatology (2011)

4	Emilia Romagna	Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici (2010) e Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto Il posto in terapia del tocilizumab e golimumab (2011)	artite reumatoide	studi primari, raccomandazioni internazionali	Per il documento del 2010 il riferimento principale è quanto stabilito dai technology appraisal del NICE (2007) on relazione ad adalimumab, etanercept , infliximab, rituximab ed abatacept e dalle linee guida HAS (2007) per le controindicazioni degli anti TNA alfa biologici; per il documento 2011 le fonti principali sono i TA del NICE (2011)
5	Emilia Romagna	Trattamento della epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC)	epatite B cronica	studi primari	
6	Emilia Romagna	Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici (2009); Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave. Il posto in terapia di ustekinumab (2010); Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave; Etanercept nel trattamento della psoriasi in età pediatrica (2012)	psoriasi	studi primari (RCT), linee guida internazionali	linee guida dell' American College of Rheumatology
7	Emilia Romagna	Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete	diabete mellito (tipo II)	studi primari, linee-guida internazionali	Il documento si propone di produrre raccomandazioni terapeutiche regionali che definiscano: <ul style="list-style-type: none"> · il ruolo in terapia degli incretino-mimetici in rapporto agli altri farmaci già disponibili (metformina, sulfaniluree, glitazoni, glinidi, insuline, acarbose); · possibili criteri di scelta tra le 2 diverse classi di farmaci incretino-mimetici: inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i) e analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 a). Viene fatta quindi una valutazione con metodologia scientifica dei principali studi primari e delle raccomandazioni dell' Agenzia Canadese per il Farmaco (CADTH) della Agenzia Statunitense AHRQ su queste nuove terapie
8	Piemonte	Linee guida per l'osteoporosi	osteoporosi	studi primari, linee-guida internazionali	linee guida OMS

Allegato 15 -. Farmaci biotecnologici, place in therapy e prescrizioni dei PDTA/linee guida

Regione	Anno	Denominazione	Tipologia	Patologia	Farmaci biotecnologici associati (linea) secondo indicazioni approvate	Indicazioni su prescrizione di farmaci biotecnologici e place in therapy	
EPATITI							
1	Basilicata	2012	Percorso per la gestione dell'HBV: Raccomandazioni di appropriatezza nella gestione delle infezioni da HBV	PDTA	Epatite B cronica	IFN alfa 2B (prima), pegIFNalfa 2A (prima)	Viene indicato il trattamento con interferone peghilato come prima linea e si indica che in pazienti non eleggibili all'interferone per controindicazioni, scarsa compliance o che non ne hanno ottenuto beneficio è indicato il trattamento soppressivo a lungo termine con gli analoghi nucleos(t)idici
10	Piemonte	2010	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle epatopatie croniche	PDTA	Epatiti virali (e non)	IFN e PEG-IFN alfa 2A e 2B (prima/seconda)	Viene fatto riferimento all'uso di interferoni (e forme peghilate) precisando terapie precedenti sono state definitivamente sostituite dalla più efficace terapie (anche di combinazione) formata da nuovi tipi di Interferone peghilati, a lunga emivita (PEG-IFN). Il PDTA fa poi esplicito riferimento al fatto che in Italia la prescrizione degli interferoni per i pazienti con epatite B/C è regolata dalle normative della CUF esplicitate nella nota 32 (la nota 32 è stata poi sostituita dal PIANO TERAPEUTICO AIFA PER LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN DI INTERFERONI (http://www.torrinomedica.it/studio/download/PT_Nota32.pdf))
5	Emilia Romagna	2010	Trattamento della epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC)	linea guida terapeutica	Epatite B cronica	IFN alfa 2B (prima), pegIFNalfa 2A (prima)	La strategia terapeutica di primo livello nei pazienti affetti da epatite cronica B (HBeAg positivi o negativi) candidati a un trattamento farmacologico è quella di valutare la possibilità di un trattamento con interferone ricombinante alfa 2a peghilato (Peg-IFN).

DIABETE MELLITO							
4	Emilia Romagna	2003	Linee guida clinico organizzative per il management del diabete mellito in Emilia-Romagna	PDTA	Diabete mellito	insulina (prima linea Diabete tipo I); glucagone (prima) e liraglutide (prima solo per diabete II)	La prescrizione di insulina segue quanto previsto dalla scheda tecnica e dalle altre linee guida e vede solo per il diabete di tipo I la combinazione di terapia non farmacologica (dieta e attività fisica) e di terapia insulinica intensiva: 3 somministrazioni di insulina rapida o analogo a breve durata + 1 o più somministrazioni di insulina ad azione intermedia; per il diabete di tipo 2 è invece consigliata in prima linea la metformina e come ultimo rimedio l'insulina. Non sono nominati glucagone e liraglutide, la seconda di troppa recente approvazione per questo documento
5	Lombardia	2002	Definizione delle procedure per la gestione integrata del paziente diabetico	PDTA	Diabete mellito	insulina (prima linea Diabete tipo I); glucagone (prima) e liraglutide (prima solo per diabete II)	<i>non si fa riferimento al trattamento farmacologico</i> in particolare quanto alle regole di accesso per i presidi di somministrazione dell'insulina) quali penne ed infusori. Nelle linee guida corrispondenti la prescrizione di insulina rispetta quanto previsto da indicazioni e da altre linee guida
9	Piemonte	2010	Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale relativo a pazienti che necessitano di assistenza diabetologica	PDTA	Diabete mellito	insulina (prima linea Diabete tipo I); glucagone (prima) e liraglutide (prima solo per diabete II)	<i>nessun riferimento al trattamento farmacologico</i>
15	Veneto	2009	Prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito	PDTA *	Diabete mellito	insulina (prima linea Diabete tipo I); glucagone (prima) e liraglutide (prima solo per diabete II)	<i>non viene specificato la terapia farmacologica</i> per il diabete nei dettagli ma si fa riferimento a dati di costo : "Una patologia che assorbe circa il 10% della spesa sanitaria regionale, con un costo pro-capite pari a circa €2500 euro per anno. Tale somma è da attribuire per oltre il 75% ai costi per le ospedalizzazioni e i farmaci necessari per la cura delle complicanze croniche della malattia e per non più del 25% ai costi per il monitoraggio glicemico domiciliare, i farmaci anti-diabetici le visite periodiche diabetologiche e presso i MMG"
7	Emilia Romagna	2013	Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete	linea guida terapeutica	Diabete mellito (tipo II)	liraglutide (GPL-1a seconda; diabete II)	Il documento presenta le raccomandazioni del gruppo di lavoro: 1. Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante, sia gli inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i) sia gli analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 a) possono essere utilizzati in alcuni sottogruppi di persone

						<p>adulte con diabete mellito tipo 2. Raccomandazione “<u>positiva debole</u>” formulata sulla base di evidenze di qualità bassa, e su un rapporto benefici/rischi definito favorevole dal Gdl;</p> <p>2. Nei pazienti in trattamento con metformina + sulfaniluree che presentano un bilancio benefici/rischi dubbio o che hanno presentato eventi avversi alle sulfaniluree sia i DPP-4i sia i GLP-1a possono essere utilizzati in sostituzione alle sulfaniluree. Raccomandazione “<u>positiva debole</u>” formulata sulla base di evidenze di qualità bassa, e su un rapporto benefici/rischi definito favorevole dal gruppo di lavoro. Entrambe le raccomandazioni indicano che l'evidenza a riguardo dell'efficacia di questi farmaci tra cui la liraglutide è di bassa qualità</p>
TUMORI SOLIDI						
2	Emilia Romagna	2012	Percorso diagnostico terapeutico-assistenziale il carcinoma del colon-retto	PDTA	carcinoma colon-retto	<p>cetuximab (prima/seconda); bevacizumab (prima); panitumumab (seconda)</p> <p>Vengono riportate le indicazioni elaborate del Gruppo regionale farmaci oncologici. In particolare sono da notare le note fortemente negative rispetto all'uso di cetuximab (Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine, in prima linea, NON deve essere utilizzato. Raccomandazione negativa forte) ma anche quelle negative seppur meno forti nei confronti dell'uso di bevacizumab (Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato ,Raccomandazione negativa debole; nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Oxaliplatino, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato, Raccomandazione negativa debole); per il panitumumab l' evidenza di efficacia non è stata ritenuta sufficiente dalla commissione terapeutica regionale e come tale non è stato inserito in PTR (http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/78-panitumumab/view?searchterm=panitumumab)</p>

8	Piemonte	2009	Percorso tumore del colon retto. Criteri di riferimento per la verifica di accreditamento istituzionale	PDTA	cancro colon-retto	cetuximab (prima/seconda); bevacizumab (prima); panitumumab (seconda)	Vien indicato come trattamento standard per la fase metastatica la chemioterapia sistemica mediante associazioni di 5fluorouracile+acido folinico con oxaliplatino ed irinotecan; la somministrazione di fluoropirimidine orali (capecitabina) può sostituire il 5fluorouracile+acido folinico; l'uso di terapie "target oriented" anti-EGFr (cetuximab) e anti-VEGF (bevacizumab) ha dimostrato di poter incrementare i risultati della chemioterapia; il bevacizumab può essere considerato in associazione alla chemioterapia con irinotecan e/o 5fluorouracile nei pazienti non pretrattati (1° linea); Il cetuximab può essere impiegato in pazienti EGFR+ resistenti a irinotecan (di solito in 3° linea); tali indicazioni sono oggetto di aggiornamento (febbraio 2008). Non sembra mai previsto il trattamento in prima linea con cetuximab
1	Emilia Romagna	2011/2012	Linee guida carcinoma ovarico (2011) e Le neoplasie epiteliali dell'ovaio (2012)	Linea-guida (PDTA)	carcinoma ovarico	bevacizumab (prima/seconda)	In entrambi i documenti non viene nominata la possibilità di utilizzare bevacizumab insieme a dei chemioterapici sia in prima linea che per recidive
11	Piemonte	2010	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle malattie tiroidee	PDTA	Neoplasie tiroidee (altre disfunzioni della tiroide)	tireotropina alfa (usata in un test sierologico della tireoglobulina per evidenziare residui tiroidei)	<i>Nessuna indicazione per l'impiego della tireotropina</i>
2	Emilia Romagna	2011	Tumore gastrico Metastatico o non operabile- trastuzumab I linea di terapia Raccomandazioni d'uso	linea guida terapeutica	tumore gastrico	Trastuzumab (prima)	viene indicata la raccomandazione raggiunta dal Gruppo regionale farmaci oncologici: Nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, HER2-positivo,(iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+), metastatico o non operabile, trastuzumab in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino, in prima linea di terapia, <u>deve</u> essere utilizzato. (Raccomandazione positiva forte, basata su evidenze di qualità moderata e con un bilancio benefici/rischi favorevole)

3	Emilia Romagna	2012	Percorso diagnostico-terapeutico--assistenziale del carcinoma mammario	PDTA	Carcinoma mammario	trastuzumab (adiuvante; prima/seconda linea); bevacizumb (prima linea)	<p>Per la terapia adiuvante viene indicato il trattamento con trastuzumab (sommministrato ogni 3 settimane per 1 anno in donne con HER-2 positivo (3 + in immunohistochimica o ISH positivi) dopo chirurgia e chemioterapia; funzione cardiaca deve essere valutata prima del trattamento)</p> <p>Per la malattia avanzata vengono indicati :</p> <p>1) trastuzumab: raccomandato nelle pazienti con tumori che esprimono il recettore per il fattore di crescita epidermoidale di tipo 2 (HER2) con livello di espressione 3+(IHC)] o positivo con tecniche ISH che non hanno ricevuto chemioterapia e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline (prima linea); in monoterapia è raccomandata nelle pazienti con tumori che esprimono HER2 3 + che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica (seconda line)</p> <p>2) bevacizumab: per questo farmaco è specificato che la raccomandazione non rispetta le indicazioni dell'approvazione AIFA</p> <ul style="list-style-type: none"> • è attualmente autorizzato in combinazione con paclitaxel o docetaxel per il trattamento di prima linea nel carcinoma mammario metastatico. Tuttavia il Gruppo Regionale Farmaci Oncologici della regione Emilia Romagna ha espresso una raccomandazione negativa relativamente all'impiego di bevacizumab in combinazione con un tassano per il trattamento di prima linea della malattia metastatica:
MALATTIE INFIAMMATORIE AUTOIMMUNI							
6	Lombardia	2009	Percorso diagnostico-terapeutico per l'artrite reumatoide	PDTA	Artrite reumatoide (precoce)	rituximab,tocilizumab , abatacept, golimumab, anakinra,certolizumab peg (seconda linea); adalimumamab, etanercept, infliximab (anche prima per AR grave attiva e progressiva)	Raccomanda l'impiego di anti-TNF alfa (infliximab, adalimumab, etanercept)e in seguito di rituximab e abatacept solamente in caso di fallimento MTX+DMARDs per 3 in linea con indicazioni AIFA; non viene mai indicata la possibilità di prima linea di anti-TNF alfa perché il PDTA si riferisce alle fasi precoci della malattia

13	Puglia	2012	Percorso diagnostico terapeutico per la cura dell'artrite reumatoide	PDTA	Artrite reumatoide	rituximab,tocilizumab , abatacept, golimumab, anakinra,certolizumab peg (seconda linea); adalimumamab, etanercept, infliximab (anche prima per AR grave attiva e progressiva)	Il testo elenca i farmaci biologici disponibili ed in particolare anti-TNF alfa (infliximab, etanercept, adalimumab) e altri biologici (anakinra, rituximab,abatacept) . In questa prima descrizione si indica chiaramente solo per rituximab e abatacept la seconda linea (dopo fallimento di antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del TNF). Successivamente nelle strategie terapeutiche si riportano le raccomandazioni SIR che parlano di "farmaci biologici" e che ne indicano l'uso per pazienti con AR attiva dopo il fallimento di un tentativo a dosi adeguate di un altro DMARD incluso metotrexate. Inoltre si precisa che il fallimento di un farmaco biologico non preclude l'uso di un altro biologico con diverso meccanismo d'azione. Nello schema di terapia farmacologica indicata nel testo gli anti-TNF sono sempre usati dopo altra terapia e rituximab/abatacept in successione
4	Emilia Romagna	2010/2011	Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici (2010) e Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto Il posto in terapia del tocilizumab e golimumab (2011)	linea guida terapeutica	artrite reumatoide	anti TNF alfa (etanarcept, adalimumab; seconda); abatacept, rituximab (seconda dopo anti TNF); tocilizumab (seconda dopo anti TNF); golimumab (prima/seconda)	Il documento 2010 indica che: (1) non sono disponibili studi clinici sperimentali di confronto fra adalimumab etanercept ed infliximab , che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia; (2) gli anti TNF alfa devono essere riservati ai pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs, (3) In casi altamente selezionati (early rheumatoid arthritis con DAS > 5,1 e presenza di fattori prognostici negativi) il trattamento con anti TNF alfa potrà essere prescritto quale prima scelta. (4) Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto all'efficacia dell'associazione fra anti TNF alfa e gli altri DMARDs. Il farmaco anti TNF alfa potrà comunque essere associato al DMARDs in corso al momento in cui si rendesse necessaria l'associazione; (5) Il panel raccomanda di NON associare fra loro i farmaci biologici attualmente disponibili; gli studi eseguiti dimostrano infatti una maggiore incidenza di eventi avversi in assenza di maggiore efficacia clinica. (6) per rituximab e abatacept, in combinazione col MTX, rappresenta l'opzione terapeutica in presenza di <u>tutte</u> le seguenti condizioni: - AR attiva; - fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs; - fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti TNF alfa.

Il documento 2011 si concentra su **tocilizumab e golimumab** e viene stabilito che un trattamento con tocilizumab potrà essere considerato:

In combinazione con il MTX il tocilizumab potrà essere usato quando tutte le seguenti condizioni siano verificate: AR attiva; fallimento o intolleranza ad almeno un DMARD; fallimento o intolleranza ad almeno un anti TNF alfa. Non ci sono dati sufficienti per stabilire un criterio di scelta fra un 2° anti TNF alfa, rituximab, abatacept e tocilizumab; sarà quindi il criterio clinico ad orientare la scelta. In monoterapia, in caso di intolleranza a MTX e dopo aver verificato tollerabilità ed efficacia di etanercept e adalimumab.

L'utilizzo del tocilizumab (in monoterapia o in associazione al MTX) prima di un anti TNF alfa è di norma non raccomandato e dovrà pertanto essere autorizzato caso per caso con specifica e motivata richiesta alle singole Commissioni Locali del Farmaco.

per il golimumab: il gruppo di lavoro concorda che un trattamento con golimumab potrà essere considerato, in combinazione col mtx, in presenza di entrambe le condizioni elencate di seguito: 1. fallimento di almeno un trattamento (assunto per almeno 3-6 mesi) con MTX somministrato da solo o in associazione, alle dosi terapeutiche massime tollerate. In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro DMARDs (leflunomide, sulfasalazina, ciclosporina, sali d'oro) l'utilizzo dell'anti TNF è giustificato solo dopo aver valutato la risposta ad un trattamento con MTX; 2. AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo. Sulla base delle evidenze attualmente disponibili il gruppo di lavoro **NON RACCOMANDA** il golimumab nei pz. naive e in monoterapia. Il gruppo di lavoro inoltre, dopo aver esaminato le prove di efficacia ed il profilo di sicurezza del golimumab attualmente disponibili, non ritiene di raccomandarne l'uso in caso di fallimento terapeutico di adalimumab, etanercept, infliximab o certolizumab.

3	Emilia Romagna	2012	Trattamento sistemico dell'Artrite Idiopatica Giovanile con particolare riferimento ai farmaci biologici	linea guida terapeutica	artrite idiopatica giovanile	anti TNF alfa (etanercept, adalimumab; seconda); abatacept , rituximab (seconda dopo anti TNF)	vengono confermate le indicazioni come approvate.; nel caso di abatacept si precisa che : Il gruppo di lavoro, in considerazione del fatto che le evidenze di efficacia e sicurezza non sono conclusive e della via di somministrazione ev, concorda che abatacept in associazione a MTX, possa rappresentare un'opzione terapeutica dopo il fallimento/non tollerabilità di almeno 1 anti TNF alfa (dopo 4 mesi di terapia correttamente eseguita).
7	Piemonte	2009	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale del dolore addominale e delle malattie infiammatorie croniche intestinali	PDTA	Malattie infiammatorie e croniche intestinali	infliximab e adalimumab (seconda)	Il trattamento con farmaci biologici (anche se non specificati) è sempre indicato nel documento in caso di fallimento di trattamento precedente (ad esempio "da considerare dopo il fallimento con il trattamento steroideo, in associazione con ciclosporina e come alternativa all'intervento chirurgico")
6	Emilia Romagna	2009	Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici (2009); Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave. Il posto in terapia di ustekinumab (2010); Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave; Etanercept nel trattamento della psoriasi in età pediatrica (2012)	linea guida terapeutica	psoriasi	adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab (seconda); etanercept anche in età pediatrica (dal 2010)	Documento (2009): il gruppo di lavoro raccomanda l'uso dei farmaci biologici dopo fallimento, intolleranza o controindicazioni ad almeno 3 dei farmaci sistemici disponibili e con attivazione del registro al fine di conoscerne meglio il profilo benefici/rischi a lungo termine.; I dati sull'associazione dei farmaci sistemici convenzionali fra loro o con i biologici sono frutto di piccoli studi che non permettono di giungere a raccomandazioni conclusive. Si raccomanda quindi di non associare due farmaci anti-TNF alfa tra loro. Documento (2010): Il Gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche il trattamento con ustekinumab , al pari di infliximab, etanercept e adalimumab , possa essere considerato quando <u>tutte</u> le seguenti condizioni siano soddisfatte: livello di severità della malattia; mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX; mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina, mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia Non ci sono attualmente criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti TNF disponibili e fra questi e l'ustekinumab. Ustekinumab attualmente non può essere utilizzato nell'artropatia psoriasica; Documento (2012): Sulla base dei dati disponibili e alla

							stregua di quanto deciso per la psoriasi a placche dell'adulto, il gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche del bambino il trattamento con etanercept possa essere considerato quando <u>tutte</u> le seguenti condizioni siano soddisfatte: età > 6 anni; livelli di severità della malattia definiti; mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX; mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina; mancata risposta, intolleranza o controindicazione ad acitretina (se <12 anni);; mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia (se >12 anni).
OSTEOPOROSI							
12	Puglia	2010	Percorso Diagnostico Terapeutico per la cura dell'Osteoporosi	PDTA	Osteoporosi	denosumab e teriparatide (prima ma limitazioni da Nota AIFA 79)	Non viene menzionato il denosumab (approvato sole nel 2011) mentre viene dedicata attenzione al teriparatide . Nel testo viene fatto riferimento alla nota AIFA 79 che specifica in quali casi si possa utilizzare e si precisa nel testo che questo tipo di farmaco è utilizzato solo in caso di osteoporosi avanzata con fratture multiple o quando altri farmaci quali bisfosonati non abbiano funzionato. Questo appare coerente con la nota AIFA 79
8	Piemonte	2007	Linee guida per l'osteoporosi	linea guida	Osteoporosi	denosumab e teriparatide (prima ma limitazioni da Nota AIFA 79)	Viene menzionato che in Italia il Servizio Sanitario Nazionale ammette a rimborso totale alcuni farmaci ai sensi della Nota AIFA 79 limitatamente a precise condizioni di rischio fratturativo; vengono anche mostrati i costi relativi ad un anno di trattamento con tutti i farmaci relativi di cui teriparatide (circa 7000 euro) corrisponde al valore più alto
14	Emilia Romagna	2011	Percorso regionale di diagnosi e terapia della sclerosi multipla	PDTA	sclerosi multipla	IFN bete 1A e 1B (prima), natalizumab (prima/seconda a seconda severità)	Vengono riportate le schede tecniche sia per interferoni che per natalizumab . L'utilizzo prescritto per IFN è coerente con un loro utilizzo in prima linea (senza possibilità di indicare al momento quale sia preferibile ma lasciando al giudizio clinico la scelta); per natalizumab si indica che a seconda della severità potrebbe essere usato sia in prima che in seconda linea, viene specificato che è normalmente usato in seconda nella pratica clinica.

Allegato 16 – Patologie, principi attivi, place in therapy e indicazioni terapeutiche

Patologia	Principio attivo	Place in therapy	Indicazioni
ACROMEGALIA			
	lanreotide	seconda linea*	Trattamento dell'acromegalia e dei pazienti nei quali la secrezione dell'ormone della crescita (GH) non risulti normalizzata in seguito ad intervento chirurgico o a radioterapia.
	octreotide	prima/ seconda linea	Nel controllo sintomatico e per ridurre i livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) e del fattore 1 di crescita tipo insulina (IGF-1/somatomedina-C) in pazienti con acromegalia non adeguatamente controllati chirurgicamente o con radioterapia. E' anche indicato nei pazienti acromegalici che non sono adeguatamente controllati con il trattamento convenzionale (con chirurgia pituitaria, radioterapia, trattamento con agonisti della dopamina), oppure nel periodo intermedio fino a quando la radioterapia diventi efficace. E' indicato nei pazienti acromegalici che non sono candidati all'intervento chirurgico (ad es. per le debilitate condizioni fisiche).
	pegvisomant	seconda linea*	Trattamento di pazienti con acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o a radioterapia, e per i quali un' appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata.

AFFEZIONI DEL TRATTO RESPIRATORIO DA VRS		
palivizumab	prima linea	<p>Prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS. • Bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi. • Bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.
ANEMIA DOVUTA AD INSUFFICIENZA RENALE CRONICA E A TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO		
epoetina alfa e zeta	prima linea	<p>Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici; trattamento dell'anemia associata a insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici emodializzati e in pazienti adulti sottoposti a dialisi peritoneale; trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati; trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in trattamento chemioterapico per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione, come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).</p>
darbepoetina alfa	prima linea	<p>Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.</p>

ARTRITE REUMATOIDE			
	rituximab	seconda linea	In associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado grave in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).
Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante	infliximab	prima/seconda linea	In associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in: pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARDs disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata; pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o altri DMARDs. E' indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARD. E' indicato per il trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.
Artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante	adalimumab	prima/seconda linea	In combinazione con metotressato, è indicato per: il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata; il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato. Può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato. E' è indicato nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare in pazienti di età compresa fra 4 e 17 anni con risposta inadeguata dopo terapia con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs). L'adalimumab deve essere somministrato in associazione a metotressato; può essere usato in monoterapia quando il paziente risulti intollerante al metotressato o quando questo farmaco sia controindicato E' indicato nel trattamento dell'artrite psoriasica grave e progressiva in

<p>Artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile</p>		<p>pazienti adulti che non hanno risposto in modo soddisfacente ai farmaci DMARDs E' indicato nel trattamento della spondilite anchilosante grave in pazienti adulti che non hanno risposto alle terapie convenzionali</p>
	<p>etanercept prima/seconda linea</p>	<p>In associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata. Può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato. E' anche indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato. Trattamento dell'artrite giovanile poliarticolare idiopatica attiva in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti al metotressato</p>
<p>Artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile</p>	<p>tocilizumab seconda linea</p>	<p>In associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti RoActemra può essere dato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.</p>
	<p>abatacept seconda linea</p>	<p>Trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotressato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa; in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderata a grave in pazienti pediatrici dai 6 anni di età ed oltre che hanno</p>

		avuto una risposta insufficiente agli altri DMARDs, incluso almeno un inibitore del TNF
golimumab	prima/seconda linea	Trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug), incluso MTX, sia stata inadeguata. Il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.
anakinra	seconda linea	Trattamento dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide, usato in associazione con metotrexato nei pazienti con risposta inadeguata al solo metotrexato.
certolizumab peg	seconda linea	in combinazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs, <i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>), incluso il metotressato, sia risultata inadeguata. Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato.
ASCITE INTRAPERITONEALE		
catumaxomab	seconda linea	Trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna nei pazienti con carcinomi EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile.
ASMA ALLERGICO		
omalizumab	prima linea	Controllo dell'asma in pazienti con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività in vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne.

CARCINOMA DEL COLON-RETTO		
cetuximab	prima/seconda linea	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type). E' da usare • in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan, • in prima linea in combinazione con FOLFOX, • in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.
bevacizumab	prima linea	In combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto.
panitumumab	seconda linea	indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene KRAS (Kristen sarcoma 2 viral oncogene homologue) non mutato (wild-type).
CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE		
bevacizumab	prima linea	In aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.

CARCINOMA MAMMARIO

trastuzumab

prima/seconda linea

Trattamento di pazienti con metastatico HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti;

- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline;

- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica;

- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da carcinoma mammario metastatico positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.

E' indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile)

- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel.

- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.

- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con trastuzumab adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm.

Deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato

bevacizumab	prima linea	In combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico. in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante a base di taxani o antracicline nei 12 mesi precedenti, non devono ricevere il trattamento in combinazione con capecitabina.
CANCRO DELLA CERVICE UTERINA (PREVENZIONE)		
Vaccino per il virus dell'papilloma umano (HPV)	na	Cervarix è un vaccino da somministrare dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva e della vagina) e del cancro della cervice uterina causati da determinati Papilloma Virus umani (HPV) oncogeni.
CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE DI TESTA E COLLO		
cetuximab	prima linea	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo in combinazione con radioterapia per la malattia localmente avanzata; in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente o metastatica.

CARCINOMA DELLA TIROIDE		
tireotropina alfa	na	<p>Indicato nel test della tireoglobulina sierica (Tg) con o senza imaging con iodio radioattivo per evidenziare residui tiroidei e carcinoma ben differenziato della tiroide nei pazienti che, in seguito a tiroidectomia, ricevono una terapia ormonale soppressiva (THST).</p> <p>I pazienti con carcinoma ben differenziato della tiroide a basso rischio, che presentano livelli non dosabili di Tg sierica in corso di THST e nessun aumento dei livelli di Tg a seguito di stimolazione con TSH rh (ricombinante umano), potranno essere seguiti tramite dosaggio dei livelli di Tg stimolati da rh TSH.</p> <p>Indicato per la stimolazione pre-terapeutica in associazione con iodio radioattivo da 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq) per l'ablazione dei residui di tessuto tiroideo, nei pazienti sottoposti a tiroidectomia sub-totale o totale in presenza di cancro della tiroide ben differenziato, che non evidenziano cancro tiroideo con metastasi a distanza.</p>
CARCINOMA RENALE		
aldesleuchina	prima linea	<p>Trattamento del carcinoma renale metastatico.</p> <p>I fattori di rischio associati alle diminuite percentuali di risposta ed alla sopravvivenza mediana, sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - performance status secondo ECOG* maggiore o uguale a 1 - interessamento di più di un organo con siti di malattia metastatica - un periodo inferiore a 24 mesi fra la diagnosi iniziale di tumore primitivo e la data in cui il paziente viene valutato per il trattamento.
bevacizumab	prima linea	<p>In combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.</p>

CARCINOMA OVARICO EPITELIALE, CARCINOMA ALLE TUBE DI FALLOPPIO, CARCINOMA PERITONEALE		
bevacizumab	prima/seconda linea	<p>In combinazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) in pazienti adulti.</p> <p>In combinazione con carboplatino e gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti adulti con prima recidiva di carcinoma platino-sensibile ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o nel carcinoma peritoneale primario che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF.</p>
DEFICIENZA DELLA CRESCITA		
somatropina	prima linea	Nei bambini disturbi della crescita dovuti a insufficiente increzione di ormone somatotropo; negli adulti trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita.
mecasermina	prima linea	Trattamento a lungo termine del deficit di accrescimento nei bambini e negli adolescenti dai 2 ai 18 anni con deficit primario grave del fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGFD primario).
DEGENERAZIONE MACULARE		
ranibizumab	prima linea	<p>Trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (wAMD);</p> <p>trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME);</p> <p>trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)</p>
pegaptanib	prima linea	Trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD) negli adulti.

DIABETE MELLITO			
	insulina	prima linea solo per diabete di tipo I (insulino-dipendente)	Trattamento del diabete mellito in adulti e bambini
	glucagone	prima linea	Trattamento degli episodi ipoglicemici gravi, che possono verificarsi nei pazienti con diabete mellito trattati con insulina.
	liraglutide	seconda linea solo per diabete di tipo II	Trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico. In combinazione con: - Metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia. In combinazione con: - Metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidindione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci.
DISORDINI LISOSOMIALI (RARE)			
Malattia di Pompe	alglucosidasi	prima linea	Terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di α -glucosidasi acida). Indicato in pazienti adulti e pediatrici di qualsiasi età. Nei pazienti affetti dalla forma tardiva della malattia di Pompe le prove di efficacia sono limitate
Malattia di Fabry	agalsidasi	prima linea	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine nei pazienti con diagnosi confermata di malattia di Fabry (deficit di α -galattosidasi A).Fabrazyme è indicato negli adulti, nei bambini e negli adolescenti a partire dagli 8 anni.
Mucopolisaccaridosi VI	galsulfasi	prima linea	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con una diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi VI (MPS VI; deficit di N-acetilgalattosammina-4-solfatasi; sindrome di Maroteaux-Lamy)
Malattia di Gaucher	imiglucerasi	prima linea	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine nei pazienti con diagnosi confermata di malattia di Gaucher confermata, non neuropatica.

Mucopolisaccaridosi I	laronidasi	prima linea	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi I (MPS I; deficit di a-L-iduronidasi), per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche della patologia.
Malattia di Gaucher di tipo 1	velaglucerasi alfa	prima linea	Terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1.
DISORDINI DELLA COAGULAZIONE			
Emofilia, Deficit del fattore VII, Tromboastenia di Glanzmann	eptacog alfa	prima linea	Trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti: <ul style="list-style-type: none"> • in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB) • in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX • in pazienti con emofilia acquisita • in pazienti con deficit del fattore VII congenito • in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.
Emofilia A (deficit congenito di Fattore VIII)	octocog alfa	prima linea	Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di Fattore VIII)
Emofilia B (deficit congenito di fattore IX)	nonacog alfa	prima linea	Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX).
Trombocitopenia indotta da eparina e tromboembolia	lepirudina	prima linea	Attività anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richiede terapia antitrombotica parenterale.

EPATITI CRONICHE			
Epatite B cronica	IFN alfa 2B	prima linea	Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.
	pegIFN alfa 2A	prima linea	Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B HBeAg-positiva o HBeAg-negativa, con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, livelli di ALT aumentati e infiammazione e/o fibrosi epatica istologicamente provata.
Epatite C cronica	pegIFN alfa 2B	prima/seconda linea	Trattamento dell'infezione da epatite C cronica (ECC) di genotipo 1 in pazienti adulti (di età uguale e superiore a 18 anni) con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto ad una precedente terapia.
	IFN alfa 2B	prima linea	Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA). L'uso ottimale in questa indicazione è l'associazione a ribavirina.
	pegIFN alfa 2A	prima linea	Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C e positivi per HCV-RNA sierico, inclusi i pazienti con cirrosi compensata e/o coinfectati dal virus HIV clinicamente stabile. Il trattamento ottimale nei pazienti con epatite cronica C è in associazione con ribavirina. L'associazione con ribavirina è indicata nei pazienti mai trattati in precedenza e nei pazienti che abbiano fallito un precedente trattamento con interferone alfa (pegilato o non pegilato) in monoterapia o in terapia di associazione con ribavirina. La monoterapia è indicata principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.
FRATTURE OSSEE			
	eptotermina alfa	seconda linea*	Trattamento delle fratture tibiali conseguenti a trauma che non si siano consolidate a distanza di almeno 9 mesi, in pazienti dallo scheletro formato, nei casi in cui il trattamento con innesto autologo non abbia funzionato o non sia stato possibile.

INFARTO DEL MIOCARDIO, EMBOLIA POLMONARE, ICTUS ISCHEMICO (FASE ACUTA)			
alteplase	prima linea	Trattamento trombolitico nell'infarto acuto del miocardio; trattamento trombolitico nell'embolia polmonare massiva acuta con compromissione emodinamica; trattamento fibrinolitico dell'ictus ischemico acuto.	
reteplase	prima linea	Terapia trombolitica dell'infarto miocardico sospetto con persistente sopraslivellamento del tratto ST o recente blocco di branca sinistra entro 12 ore dalla comparsa dei sintomi di infarto miocardico acuto (IMA).	
tenecteplase	prima linea	Trattamento trombolitico dell'infarto miocardico sospetto con persistente elevazione del ST o recente blocco di branca sinistra entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto miocardico acuto (IMA).	
IPERURICEMIA			
rasburicasi	prima linea	Trattamento e profilassi dell'iperuricemia acuta, allo scopo di prevenire l'insufficienza renale acuta, in adulti, bambini e adolescenti (età compresa tra 0 e 17 anni) con neoplasie ematologiche maligne con cospicua massa tumorale e a rischio di lisi o riduzione tumorale rapida all'inizio della chemioterapia.	
LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA			
alemtuzumab	prima linea	Trattamento di pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-LLC) per i quali la chemioterapia di combinazione con fludarabina non è appropriata.	
ofatumumab	seconda linea	Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab.	

LINFOMA FOLLICOLARE (NON-HODGKIN)			
	rituximab	prima linea	Trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia. La terapia di mantenimento è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione. In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare in III-IV stadio che sono chemioresistenti o sono in seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia. Indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone)
	ibritumomab	prima/seconda linea	Terapia di consolidamento dopo l'induzione della remissione in pazienti con linfoma follicolare non pretrattati. Il beneficio di Zevalin dopo rituximab in associazione con la chemioterapia non è stato stabilito; trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+ recidivanti o refrattari a rituximab.
MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI			
Morbo di Chron, colite ulcerosa	infliximab	seconda linea	E' indicato per il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie; il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva); il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva grave, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una primaria terapia nutrizionale o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie.; il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una

			controindicazione medica a queste terapie; il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado grave, in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.
adalimumab	seconda linea		E' indicato nel trattamento del morbo di Crohn in pazienti che non hanno risposto alle terapie convenzionali con corticosteroidi e/o immunosoppressori o che presentino controindicazione o intolleranza verso tali farmaci. E' indicato nel trattamento della colite ulcerosa di grado moderato-severo in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale con corticosteroidi e/o immunosoppressori (6-mercaptopurina e azatioprina) oppure che presentano controindicazioni o intolleranza verso i farmaci convenzionali.
MUCOSITE ORALE			
palifermina	prima linea		Indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosite orale in pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono una radiochemioterapia mieloablative associata ad un'alta incidenza di mucosite grave e richiedente supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe.
NEUTROPENIA (ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA, TRAPIANTO MIDOLLO OSSEO)			
filgrastim	prima linea		Indicato nel ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablative seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.

lenograstim	prima linea	Riduzione della durata della neutropenia in pazienti (con neoplasia non mieloide) sottoposti a terapia mieloablattiva, seguita da trapianto di midollo osseo (BMT), considerati ad aumentato rischio di neutropenia grave prolungata. Riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile.
pegfilgrastim	prima linea	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).
OSTEOPOROSI		
denosumab	prima linea	Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture. Riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali.
teriparatide	Prima linea	Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura. Nelle donne in postmenopausa, è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali. Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura.
PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA HBV		
Vaccino per il virus dell'epatite B (HBV)	na	E' indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B causata da tutti i sottotipi conosciuti nei soggetti non immuni

PSORIASI			
adalimumab	seconda linea	Indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche, di grado da moderato a severo, nei pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono risultati intolleranti ad altre terapie sistemiche, tra cui il trattamento a base di ciclosporina, metotressato o PUVA.	
etanercept	seconda linea	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA).	
infliximab	seconda linea	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a grave nei pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali siano controindicati o che sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemiche inclusi la ciclosporina, il metotrexato o PUVA.	
ustekinumab	seconda linea	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato e PUVA.	
SCLEROSI MULTIPLA			
IFN beta 1A	prima linea	<p>Indicato per il trattamento di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con diagnosi di sclerosi multipla recidivante (SM). Negli studi clinici questa era caratterizzata da due o più esacerbazioni acute (recidive) nei tre anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive; rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive. • Pazienti con un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva, se tale evento è di gravità tale da rendere necessario il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se è stato accertato che i pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una sclerosi multipla clinicamente definita. Deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano SM progressiva. 	

IFN beta 1B	prima linea	<p>Indicato per il trattamento di</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, per i quali siano state escluse altre diagnosi, e che siano considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita. • pazienti con sclerosi multipla recidivante–remittente caratterizzata da due o più recidive nell’arco degli ultimi due anni. • pazienti con sclerosi multipla secondaria progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive.
natalizumab	prima/seconda linea	<p>E’ indicato come monoterapia disease-modifying nella sclerosi multipla recidivanteremittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta o latiramer acetato. Tali pazienti sono definiti come pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (di solito, almeno un anno di trattamento) con un interferone beta o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell’anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o almeno 1 lesione captante Gadolinio. Un paziente non-responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all’anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi. <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

TUMORE GASTRICO

trastuzumab prima linea

Trastuzumab in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica. Deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati.

Fonte: elaborazione da schede tecniche farmaco (www.torrinomedica.it)

*rispetto a intervento chirurgico o radioterapia;

Glossario

Anticoagulante: sostanza in grado di rallentare o interrompere il processo di coagulazione del sangue. Sono anticoagulanti di origine sintetica il warfarin e il citrato; l'eparina è considerata l'anticoagulante naturale per eccellenza, in quanto presente a bassi livelli nel sangue e nei tessuti.

Anticorpo monoclonale: anticorpo prodotto mediante tecnica del DNA ricombinante, e diretto contro un unico antigene o porzione di esso.

Aptamero: molecola formata da una breve sequenza nucleotidica (DNA o RNA) che ha come bersaglio una proteina, che lega e inattiva con elevata selettività.

Bioequivalenza: caratteristica di un principio attivo che consente, ad una formulazione farmaceutica generica, di rilasciare con equivalente modalità, frequenza e concentrazione lo stesso principio attivo del farmaco di riferimento (equivalenza nella biodisponibilità).

Block contract: finanziamento delle strutture ospedaliere per pacchetto complessivo di servizi erogati.

Commissione terapeutica: commissione che si occupa della gestione del prontuario terapeutico (sia esso regionale, di area vasta o ospedaliero). La Commissione terapeutica analizza le richieste di inserimento in prontuario e seleziona i farmaci da inserire ai fini del rimborso, nonché stabilisce eventuali restrizioni sull'impiego dei farmaci stessi nell'area di giurisdizione.

Cost sharing: accordi istituiti tra AIFA e le aziende farmaceutiche, in base ai quali viene applicato uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento secondo le indicazioni terapeutiche.

Distribuzione diretta: distribuzione dei farmaci direttamente da parte delle aziende sanitarie.

Distribuzione per conto: distribuzione dei farmaci da parte delle farmacie aperte al pubblico in nome e per conto delle aziende sanitarie.

Enzima: proteina con proprietà di catalizzatore. Gli enzimi facilitano le reazioni attraverso l'interazione tra il substrato (ovvero le molecole che partecipano alla reazione) e il proprio sito attivo (la parte in cui avvengono le reazioni), formando un complesso. Una volta avvenuta la reazione, il prodotto viene allontanato dall'enzima, che ritorna disponibile per iniziare una nuova azione.

Eritropoietina (epoetina): l'eritropoietina o epoetina è un ormone glicoproteico prodotto principalmente dai reni, ma anche dal fegato e dal cervello. La sua funzione principale è la regolazione dell'eritropoiesi, ovvero la produzione dei globuli rossi da parte del midollo osseo. L'eritropoietina è prodotta anche per via ricombinante e utilizzata come farmaco per curare le anemie in pazienti affetti da malattie renali o da malattie del sangue, o per velocizzare il recupero per i pazienti malati di cancro che hanno ricevuto cure chemioterapiche.

Farmaci sottoposti a monitoraggio: farmaci inseriti nei registri di monitoraggio dell'AIFA al fine di assicurare il rispetto delle condizioni di registrazione e raccogliere informazioni sulla popolazione target e dati post marketing sulla sicurezza e sull'efficacia dei trattamenti.

Farmaco biologico o biotecnologico: medicinale che mima sostanze che l'organismo sarebbe in grado di produrre da sé: anticorpi, sostanze che mediano l'infiammazione e la risposta immunitaria (detti citochine, come interferoni e interleuchine) e fattori di crescita dei tessuti. Esso è in grado di agire in modo selettivo sui meccanismi di regolazione delle cellule: ad esempio, per quelle neoplastiche, bloccandone fattori che ne favoriscono la crescita, inibendo la formazione di vasi che portano al tumore il nutrimento e così via.

Farmaco biosimilare: farmaco biotecnologico prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante dopo che il farmaco di riferimento – detto originatore – ha perso la propria protezione brevettuale, e approvato a seguito di esercizio di comparabilità.

Farmaco orfano: farmaco per il trattamento di patologie rare, ovvero di malattie che colpiscono un numero limitato di pazienti (prevalenza non superiore a 5 su 10.000 individui nell'UE). A causa della limitata popolazione target le aziende produttrici riscontrano difficoltà nel coprire le spese dello sviluppo di questi farmaci. Per questo motivo, mancando l'incentivo economico per le aziende a investire in questi prodotti, sono state introdotte leggi a livello nazionale ed europeo che creino condizioni favorevoli e incentivino lo sviluppo di queste tecnologie.

Fattori di crescita: proteine capaci di stimolare la proliferazione e il differenziamento cellulare. Sono tipiche molecole segnale usate per la comunicazione tra le cellule di un organismo. La funzione principale dei fattori di crescita è il controllo esterno del ciclo cellulare, mediante l'abbandono della quiescenza cellulare (fase G_0) e la entrata della cellula in fase G_1 (di crescita). Regolano anche l'entrata in mitosi, la sopravvivenza cellulare, la migrazione e il differenziamento cellulari. Insieme alla proliferazione essi promuovono contemporaneamente il differenziamento e la maturazione delle cellule.

Fattori della coagulazione: proteine che intervengono nel processo di coagulazione del sangue. Sono tredici, numerati con numeri romani e con un nome; il fattore VIII e il fattore IX sono spesso assenti nei soggetti affetti da emofilia.

Flusso o file F: uno dei flussi informativi attraverso cui viene gestita e compensata la mobilità sanitaria. Attraverso il file F è compensata la spesa per i farmaci a distribuzione diretta e per conto. Il file F può essere poi utilizzato dalle Regioni per altri scopi, quali la mobilità intra-regionale, il rimborso extra tariffa DRG, il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva e della spesa per farmaci ad alto costo.

Frammento anticorpale: porzione di anticorpo monoclonale, realizzato in laboratorio a partire da un anticorpo monoclonale, di cui mantiene l'attività migliorandone l'affinità per la propria molecola bersaglio.

Innovatività terapeutica: secondo l'algoritmo di valutazione sviluppato dal gruppo di lavoro guidato da Nicola Montanaro i due principali criteri per l'attribuzione del grado di innovatività terapeutica di un farmaco sono la presenza di trattamenti per la stessa patologia e l'entità dell'effetto terapeutico. Sulla base di questi due requisiti e delle loro declinazioni è possibile attribuire ad ogni farmaco un livello di innovatività (importante, moderata, modesta o potenziale, per quei farmaci che presentano un nuovo meccanismo d'azione "farmacologica" ma la cui innovatività terapeutica è ancora da testare). La revisione del concetto di innovatività terapeutica è attualmente oggetto di una consultazione pubblica indetta dall'AIFA.

Inpatient: sono definiti inpatient i farmaci utilizzati per pazienti degenti nelle strutture ospedaliere.

Insulina: ormone prodotto dalle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas. La sua funzione più nota è quella di regolatore dei livelli di glucosio ematico riducendo la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari.

Interferoni: famiglia di proteine prodotte sia da cellule del sistema immunitario (globuli bianchi) sia da cellule tissutali in risposta alla presenza di agenti esterni come virus, batteri, parassiti ma anche di cellule tumorali. Gli interferoni appartengono alla vasta classe di glicoproteine note come citochine.

Interleuchine: proteine secrete da cellule del sistema immunitario e, in alcuni casi, anche da cellule endoteliali e cellule epiteliali durante la risposta immunitaria.

Ipoglicemizzante: sostanza in grado di ridurre la concentrazione di insulina nel sangue.

Linee-guida: raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo sistematico, con lo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche; vi si fa riferimento per valutare la bontà e l'efficacia di ogni prestazione erogata.

Mobilità sanitaria: lo spostamento di pazienti in aree diverse da quella di residenza al fine di accedere a determinati servizi sanitari. Si parla di mobilità inter-regionale quando un paziente è oggetto di prestazioni erogate in una Regione diversa da quella di residenza.

Ormone: messaggero chimico con la funzione di trasmettere segnali da una cellula ad un'altra. Gli organismi producono ormoni per modularne il proprio metabolismo o l'attività di tessuti ed organi.

Outpatient: termine per indicare farmaci distribuiti a pazienti nell'ambito di setting ambulatoriali.

Payment by result: accordi istituiti tra AIFA e le aziende farmaceutiche per la condivisione del rischio post-marketing, in base ai quali in caso di fallimento della terapia, il prezzo dei trattamenti viene totalmente coperto dall'azienda produttrice

Pazienti “drug naïves”: pazienti che, per una data patologia, non sono mai stato sottoposti in precedenza ad alcun trattamento terapeutico.

PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale): piano interdisciplinare di cura, creato per rispondere alla crescente complessità dei bisogni di cura dei cittadini, nonché uno strumento di gestione clinica utilizzato dall'azienda sanitaria che ha in carico il paziente per individuare la miglior sequenza di azioni rivolte alla cura di una specifica patologia. In base all'ambito di estensione si possono distinguere PDTA ospedalieri, territoriali e ospedaliero-territoriali.

Prontuario terapeutico: il prontuario terapeutico costituisce l'elenco dei farmaci autorizzati in un particolare contesto istituzionale o assistenziale. Il prontuario terapeutico ospedaliero regionale (PTOR) rappresenta l'elenco dei farmaci autorizzati per l'acquisto da parte delle strutture ospedaliere di una Regione. Esistono inoltre prontuari terapeutici di area vasta (PTAV) e di livello ospedaliero (PTO).

Proteina di fusione: proteina chimerica creata mediante tecnologia del DNA ricombinante e formata dalla fusione di due o più geni che originariamente codificano proteine differenti. La traduzione del

gene di fusione si esplica nella produzione di un singolo polipeptide che ha proprietà funzionali differenti dalle proteine di origine. Le proteine di fusioni sono diffuse in natura soprattutto nelle cellule cancerose; la proteina *bcr-abl* è un esempio noto di proteina di fusione oncogenica, causa della leucemia mieloide cronica.

Registro di popolazione: il registro di popolazione si distinguono per la copertura ampia su determinato territorio che permette dunque di trarre delle conclusioni di carattere generale affidabili per un dato territorio

Registro di patologia: raccolta di dati per che ha come oggetto di monitoraggio un gruppo di pazienti affetti da una determinata patologia.

Registro farmaco: raccolta di dati riguardanti i pazienti sottoposti ad un particolare trattamento

Registro pazienti: raccolta di dati relativi a pazienti con una specifica diagnosi o sottoposti ad uno specifico trattamento farmacologico o intervento.

Retail: canale di vendita al dettaglio. In campo farmaceutico è il canale di vendita attuato attraverso le farmacie aperte al pubblico.

Ricetta non ripetibile (RNR): un tipo di prescrizione medica valida per un solo utilizzo. La ricetta viene ritirata dal farmacista una volta acquistato il farmaco.

Ricetta ripetibile (RR): un tipo di prescrizione medica valida per l'acquisto ripetuto di un determinato farmaco, non a carico del SSN. La ricetta ripetibile ha una validità di sei mesi e di dieci utilizzi per l'acquisto di una singola confezione.

Ricetta ripetibile limitativa (RRL): un tipo di prescrizione medica limitata ad alcune categorie di medici o a specifici setting assistenziali. Sono prescritti attraverso questa modalità farmaci utilizzabili solo in ambito ospedaliero, farmaci venduti al pubblico solo su prescrizione di strutture ospedaliere o medici specialisti e farmaci utilizzati dagli specialisti in ambulatorio.

Risk sharing: accordi istituiti tra AIFA e le aziende farmaceutiche per la condivisione del rischio post-marketing, in base ai quali viene applicato uno sconto sul prezzo della terapia per tutti i pazienti eleggibili che non sono risultati risponsivi ai primi cicli.

Somatropina: nota anche come ormone somatotropo, ormone della crescita, STH o GH (growth hormone), è un ormone peptidico prodotto dall'adenoipofisi, la cui funzione principale è di stimolare lo sviluppo dell'organismo umano e di molti vertebrati, promuovendo l'accrescimento e la divisione mitotica delle cellule di quasi tutti i tessuti corporei.

Vaccino: prodotto costituito da una piccolissima quantità di microrganismi (virus o batteri) uccisi o attenuati o da una parte di essi, progettato in modo da stimolare nel corpo la naturale reazione immunitaria. I vaccini usano il meccanismo naturale di difesa immunitaria del nostro organismo per costruire una specifica resistenza alle infezioni. Questa difesa immunitaria, simile a quella che è provocata dalla malattia, protegge dall'attacco dei microrganismi presenti nell'ambiente e nelle persone senza che si sviluppino i sintomi e le complicanze della malattia.