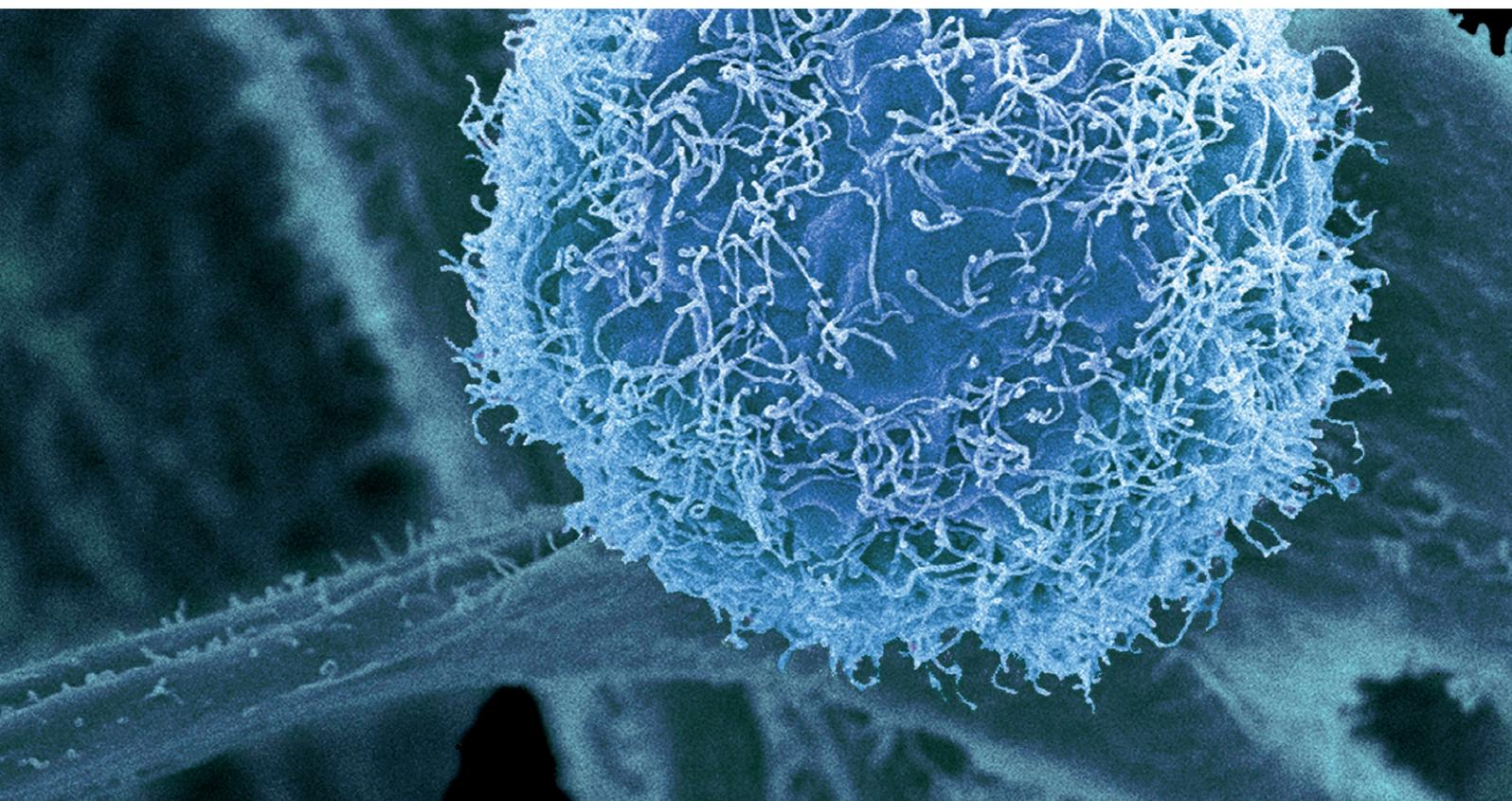


UN NUOVO MODELLO DI GOVERNANCE PER IL MARKET ACCESS DEI NUOVI FARMACI IN ONCOLOGIA

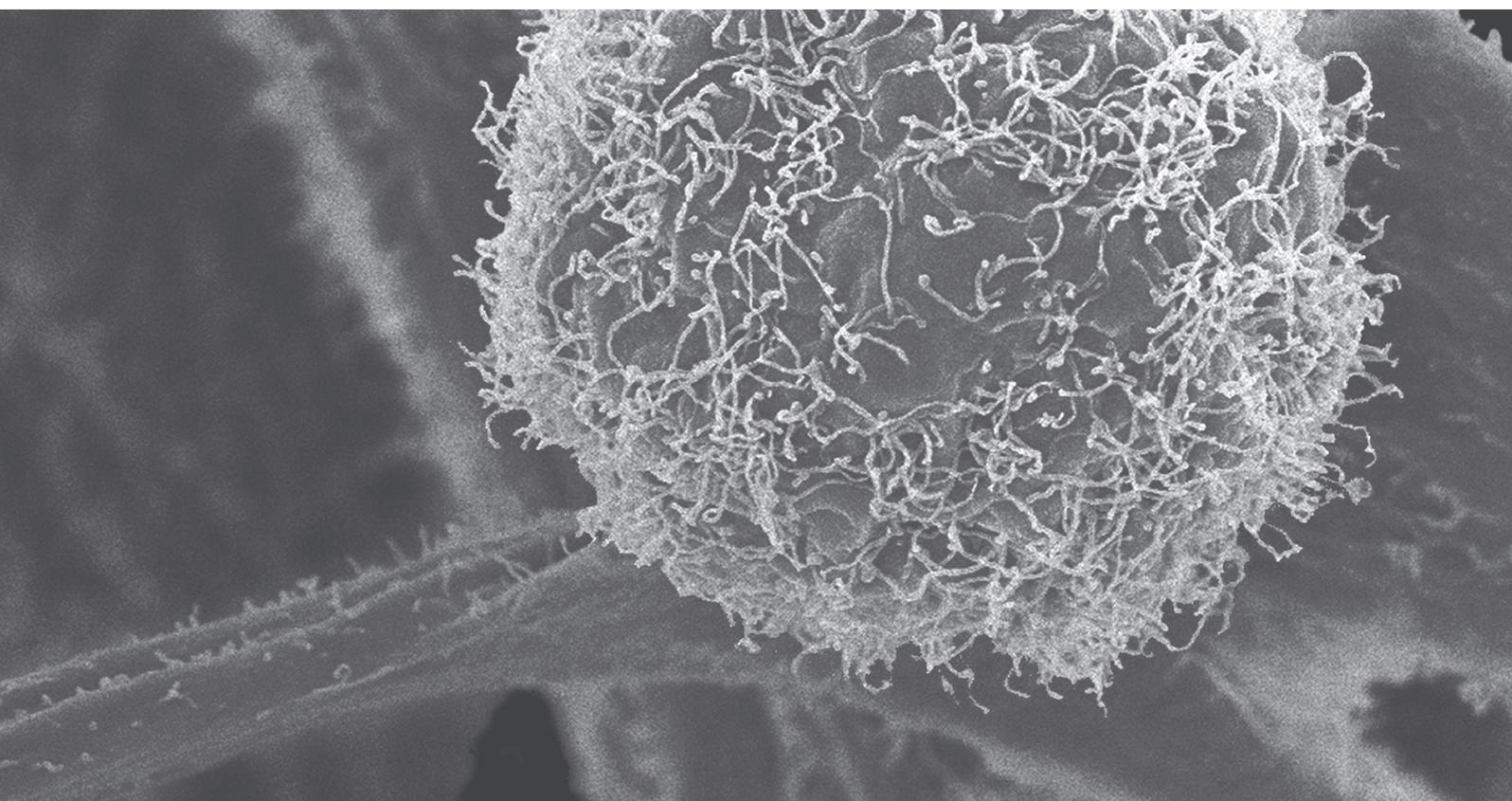
Una risposta alla complessità e alle sfide del futuro



Nello Martini
Claudio Jommi
Roberto Labianca
Francesco Perrone
Paolo Pronzato

UN NUOVO MODELLO DI GOVERNANCE PER IL MARKET ACCESS DEI NUOVI FARMACI IN ONCOLOGIA

Una risposta alla complessità e alle sfide del futuro



Nello Martini
Claudio Jommi
Roberto Labianca
Francesco Perrone
Paolo Pronzato

Forum Service Editore
Via M. Piaggio, 17/6 - 16122 Genova
tel 010 837941 - fax 010 83794261
info@forumservice.net

© 2015 Forum Service Editore s.r.l.

In copertina
Skin cancer cells. Anne Weston, LRI, CRUK, Wellcome Images

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione
può essere riprodotta o diffusa senza il permesso scritto dell'editore.

Progetto MOMA: Model of Oncology Market Access

UN NUOVO MODELLO DI GOVERNANCE PER IL MARKET ACCESS DEI NUOVI FARMACI IN ONCOLOGIA

Una risposta alla complessità e alle sfide del futuro

Autori

Nello Martini (Coordinamento scientifico)
Accademia Nazionale di Medicina, Roma

Claudio Jommi
Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara
Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale),
Università Bocconi, Milano

Roberto Labianca
Cancer Center, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Francesco Perrone
Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori, IRCSS - Fondazione Pascale, Napoli

Paolo Pronzato
U.O. Oncologia Medica 2, IRCCS AOU San Martino - IST, Genova

1. Il contesto internazionale e italiano	07
1.1 Il contesto macroeconomico e l'evoluzione dei mercati <i>Claudio Jommi - Nello Martini</i>	
1.2 L'evoluzione dell'oncologia negli ultimi decenni <i>Roberto Labianca</i>	
1.3 Il dibattito su prezzi, accesso e sostenibilità economica <i>Claudio Jommi - Nello Martini - Francesco Perrone</i>	
1.4 Analisi del contesto italiano <i>Claudio Jommi - Nello Martini</i>	
2. I modelli di valutazione dei farmaci e di regolazione dell'accesso	21
2.1 Le esperienze di valutazione e accesso a livello europeo: Francia, Germania, UK <i>Claudio Jommi</i>	
2.2 Costo-efficacia e valori-soglia <i>Claudio Jommi</i>	
2.3 AIFA: Registri e share scheme agreements <i>Nello Martini</i>	
3. Le questioni aperte in oncologia	35
3.1 Quale risultato rimborsare?	
3.2 Quale timing per il follow-up?	
3.3 Come gestire le estensioni di indicazioni e le target therapy Combo? <i>Roberto Labianca - Francesco Perrone - Paolo Pronzato</i>	
4. Nuovi farmaci in oncologia: le pipelines	43
4.1 Nuovi farmaci in fase di sviluppo <i>Paolo Pronzato</i>	
5. Sostenibilità economica e biosimilari	53
5.1 L'accesso ai nuovi farmaci in oncologia e ai biosimilari per la sostenibilità economica <i>Nello Martini - Francesco Perrone</i>	
6. Proposte e conclusioni del Progetto MOMA	55
<i>Nello Martini - Claudio Jommi - Roberto Labianca - Francesco Perrone - Paolo Pronzato</i>	
Allegati	59

1. Il contesto internazionale e italiano

Claudio Jommi, Roberto Labianca, Nello Martini, Francesco Perrone

1.1 IL CONTESTO MACROECONOMICO E L'EVOLUZIONE DEI MERCATI

Il presente capitolo introduttivo inquadra il tema dell'accesso dei farmaci in oncologia, oggetto del presente documento (Progetto MOMA – *Model of Oncology Market Access*), con riferimento al contesto macroeconomico, di spesa sanitaria e del mercato dei farmaci a livello mondiale, europeo e italiano.

Tale inquadramento mostra come l'Italia da una parte presenti indicatori e dinamiche di spesa sanitaria e, almeno in parte, di spesa farmaceutica tendenzialmente più contenute rispetto a quelle di altri paesi europei; dall'altra evidenzia alcuni indicatori macroeconomici prospettici (andamento del PIL e del debito pubblico) più critici.

Le analisi retrospettive e previsionali di mercato mostrano un andamento della spesa farmaceutica sostanzialmente contenuto, con un aumento sensibile, anche in termini previsionali, della spesa per farmaci in oncologia (per maggiori dettagli si rimanda alle fonti bibliografiche citate).

Di seguito vengono sinteticamente descritti gli aspetti di tale contesto che possono vincolare l'accesso dei nuovi farmaci.

1.1.1 Il contesto macroeconomico e di spesa sanitaria

Il contesto macroeconomico a livello europeo è caratterizzato da una ripresa tendenziale nei prossimi anni del PIL reale (Figura 1), da un graduale allineamento del saldo corrente delle amministrazioni pubbliche (inclusi gli interessi sul debito pubblico) al pareggio di bilancio (Figura 2) e da una riduzione nel medio periodo dell'incidenza del debito pubblico sul PIL (Figura 3).

L'Italia, in questo contesto, presenta due criticità:

- un minore tasso di crescita del PIL reale, che condiziona le capacità di spesa per i servizi sanitari e per l'assistenza farmaceutica (privata e pubblica, attraverso il prelievo fiscale);
- un rilevante debito pubblico, che comporta un'importante spesa in interessi e che, a sua volta, condiziona negativamente in termini comparativi rispetto ad altri paesi, l'uso di risorse pubbliche per i servizi erogati dalle pubbliche amministrazioni (compresi i servizi sanitari e l'assistenza farmaceutica) e richiede uno sforzo aggiuntivo, sempre rispetto ad altri paesi, di tenuta rispetto all'equilibrio di bilancio.

La spesa sanitaria in Italia presenta valori pro-capite, in percentuale sul PIL e di crescita media annua dal 1995 inferiori a quelli degli altri paesi UE, con riferimento sia alla spesa complessiva, sia a quella coperta dal SSN (Tabella 1).

Figura 1 Tasso di crescita annuale del PIL reale (2012-2019)

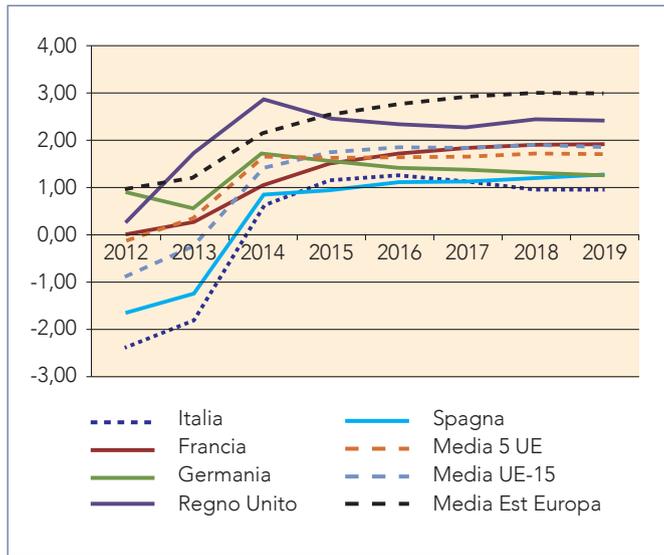
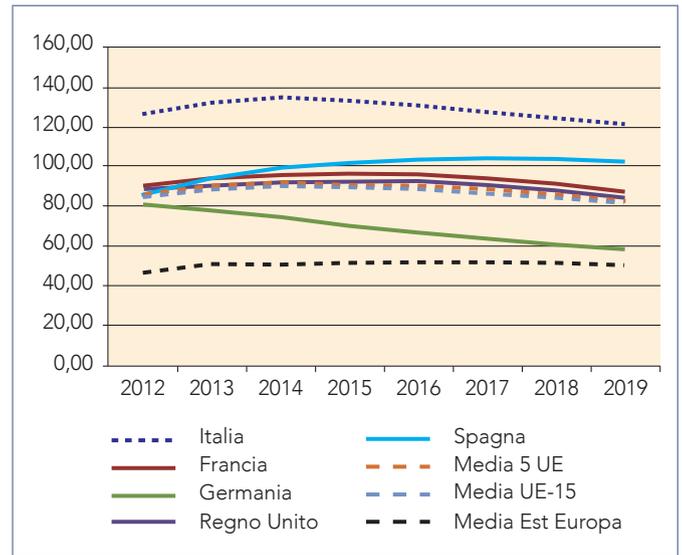
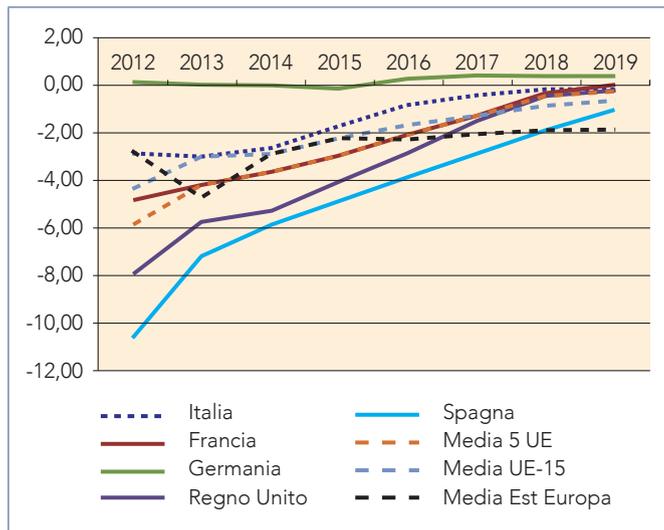


Figura 3 Debito pubblico su PIL (2012-2019)



Fonte: elaborazione su dati IMF, World Economic Outlook, Update April 2014 (<http://www.imf.org/external/Pubs/ft/weo/2014/01/>, ultimo accesso 2 maggio 2014)

Figura 2 Disavanzo pubblico su PIL (2012-2019)



Inoltre, nonostante il settore sanitario abbia rappresentato uno dei settori preferenziali di contenimento della spesa pubblica, il livello di copertura pubblica della spesa sanitaria è rimasto sostanzialmente inalterato.

Una delle caratteristiche differenziali della spesa sanitaria in Italia è invece il basso livello di intermediazione "assicurativa" (assicurazioni e fondi mutualistici) della spesa sanitaria privata.

Gran parte di tale spesa è infatti pagata *out-of-pocket* dai pazienti, con potenziali conseguenze in termini di equità nell'accesso alle prestazioni.

Non vengono riportate in questa sede le statistiche comparate internazionali (derivanti dai *National Health Accounts* – cfr. fonte dati Tabella 1) sulla spesa farmaceutica e la relativa incidenza sulla spesa sanitaria (totale e pubblica), in quanto i dati si riferiscono al solo mercato *retail*. Il dato è quindi parziale e non tiene conto del diverso peso dei canali distributivi.

Con riferimento nello specifico all'Italia, la spesa farmaceutica complessiva a carico del SSN (spesa convenzionata e farmaci acquistati dalle aziende sanitarie) è cresciuta meno di quella sanitaria pubblica: l'incidenza della spesa farmaceutica su quella sanitaria si è ridotta dal 18,3% nel 2001 al 15,2% nel 2012 (Figura 4).

La spesa farmaceutica convenzionata (cfr. nota a Figura 4) si è ridotta a fronte di un incremento sensibile della spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie (farmaceutica ospedaliera inclusa la distribuzione diretta).

Le motivazioni di tali trend sono:

- una prevalenza di lanci di nuovi prodotti in ambito ospedaliero
- importanti scadenze brevettuali, soprattutto sul mercato *retail*
- la diffusione di forme alternative di distribuzione (rispetto al canale tradizionale dell'assistenza in regime di convenzione) di farmaci utilizzati a livello territoriale (distribuzione diretta e per conto).

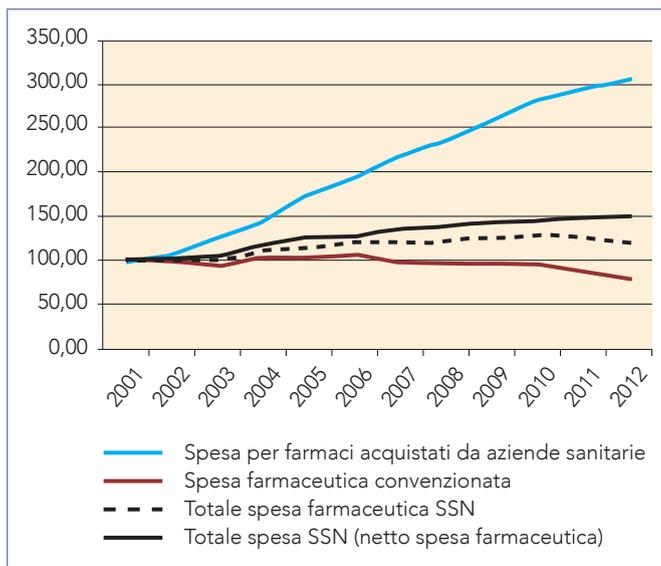
Per spesa convenzionata si intende la spesa pubblica per farmaci che transitano dalle farmacie aperte al pubblico (valore netto), ovvero la spesa lorda al netto di compar-

Tabella 1 Alcuni indicatori di spesa sanitaria in Italia a confronto con altri paesi UE

	Spesa sanitaria procapite (2012)	Spesa sanitaria in % PIL (2012)	Spesa sanitaria (CAGR 1995-2012)	Spesa pubblica procapite (2012)	Spesa sanitaria pubblica in % PIL (2012)	Spesa sanitaria pubblica (CAGR 1995-2012)	Spesa sanitaria pubblica in % spesa pubblica totale (2012)	Copertura pubblica spesa sanitaria (2012)	Quota spesa sanitaria privata out-of-pocket (2012)
Italia	3.040	9,2%	4,3%	2.376	7,2%	4,7%	7,2%	78,2%	92,7%
Media UE-4	3.879	10,5%	5,0%	2.999	8,1%	4,9%	8,1%	77,3%	54,1%
- Francia	4.260	11,7%	4,3%	3.278	9,0%	4,0%	9,0%	76,9%	32,1%
- Germania	4.617	11,3%	4,3%	3.522	8,6%	3,9%	8,6%	76,3%	50,8%
- UK	3.495	9,4%	5,8%	2.884	7,8%	5,7%	7,8%	82,5%	56,8%
- Spagna	3.145	9,6%	5,9%	2.313	7,1%	6,0%	7,1%	73,6%	76,6%
Media UE-15	4.220	10,0%	5,5%	3.287	7,6%	5,5%	7,6%	76,5%	68,9%
Media paesi europei	3.262	8,8%	6,3%	2.473	6,6%	6,2%	6,6%	74,4%	74,2%

La spesa procapite è espressa in \$ PPA. CAGR: Compound Annual Growth Rate; PPA: Parità dei Poteri di Acquisto

Fonte: elaborazione su dati WHO Global Health Expenditure Database (<http://apps.who.int/nha/en/>, ultimo accesso 18 maggio 2014)

Figura 4 Andamento della spesa per farmaci e della spesa sanitaria coperte dal SSN in Italia (2001-2012; 2001=100)

direttamente dalle aziende sanitarie, indipendentemente dalle successive modalità distributive (utilizzo per pazienti ricoverati, distribuzione diretta e distribuzione in nome e per conto delle aziende sanitarie da parte delle farmacie aperte al pubblico).*

1.1.2 Il mercato farmaceutico

Le informazioni comparative a livello internazionale, derivanti da statistiche IMS, si riferiscono ai dati di fatturato delle imprese sui due canali *retail* e ospedaliero.

A livello mondiale, in termini prospettici, si osserva un assestamento dei tassi di crescita del mercato su valori simili a quelli registrati negli ultimi anni e inferiori a quelli degli anni '90, per effetto di un sensibile rallentamento della crescita del mercato farmaceutico americano ed europeo. Ciò sta comportando una riallocazione del mercato farmaceutico a favore di paesi emergenti, in particolare di Cina, Brasile e India: nel 2017 si prevede che la Cina rappresenti il 45% del mercato americano (Figura 5).

Nel periodo 2012-2017 la crescita del mercato farmaceutico sarà generata per il 75% da paesi diversi da USA,

tecipazioni alla spesa da parte dei pazienti, degli sconti a carico della filiera, con esclusione di eventuali *pay-back* dovuti da imprese e distribuzione per effetto di sfondamenti dei tetti complessivi di spesa, dei tetti specifici di prodotto e di altri accordi di rimborso condizionato.

La spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie (desunta dai Conti Economici) si riferisce alle sole aziende sanitarie pubbliche e include tutti i farmaci acquistati

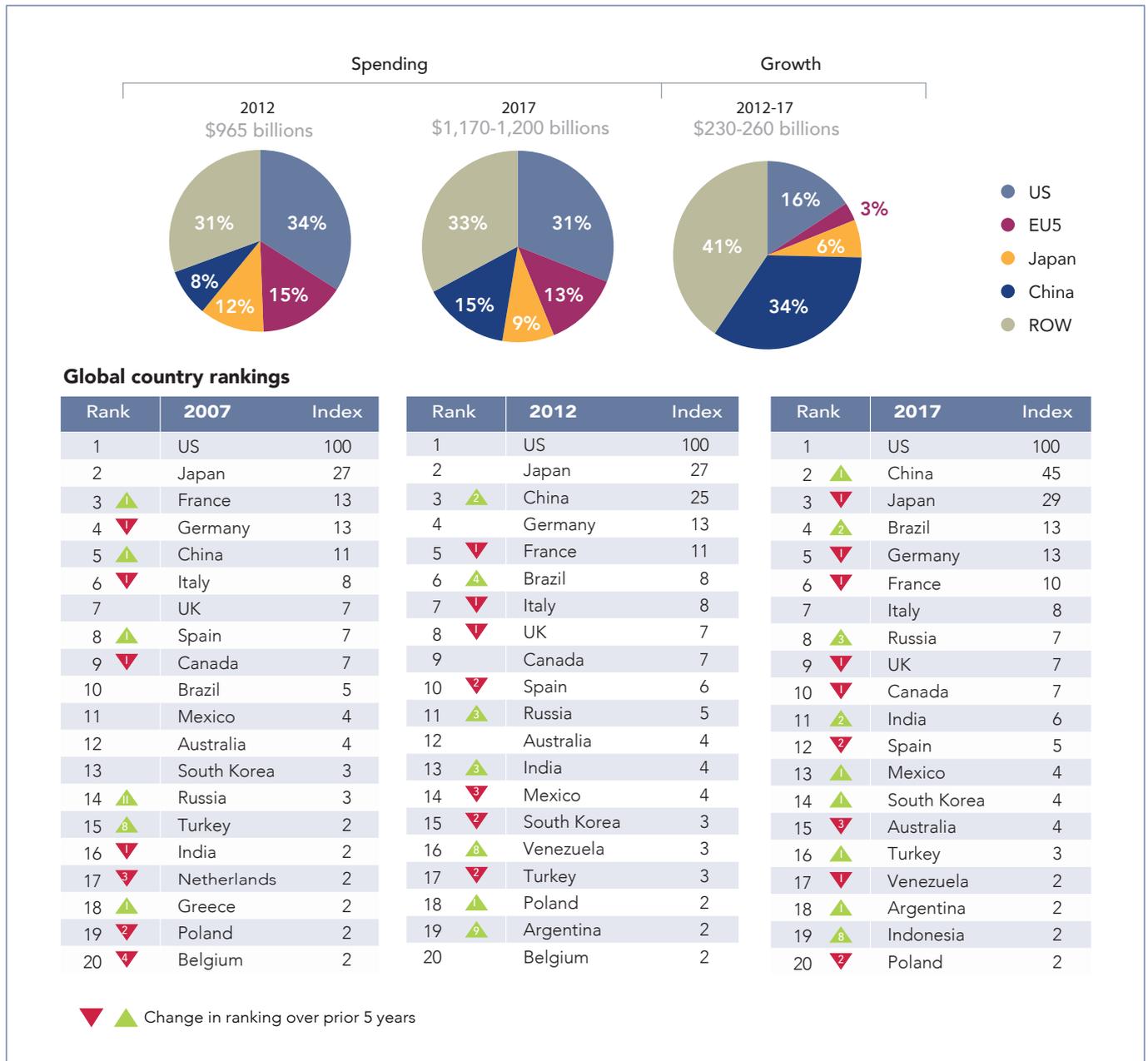
*Nota

La scomposizione della spesa farmaceutica qui illustrata non coincide con quella utilizzata nelle Tabelle 7 e 8 del capitolo 1.4: queste ultime distinguono, coerentemente con i due tetti sulla spesa farmaceutica, tra spesa territoriale (convenzionata + forme alternative di distribuzione di farmaci in Fascia A) e ospedaliera. L'analisi qui proposta conta su una più lunga serie storica dei dati (Fonte: elaborazione su dati Agenas/Federfarma, Ministero Salute e Conti Economici delle Aziende Sanitarie).

Giappone e principali paesi UE (questi ultimi contribuiranno per il solo 3%).
Tale sensibile riallocazione del mercato farmaceutico avrà (e sta già avendo) importanti effetti sulla localizzazione degli investimenti da parte delle imprese farmaceutiche.

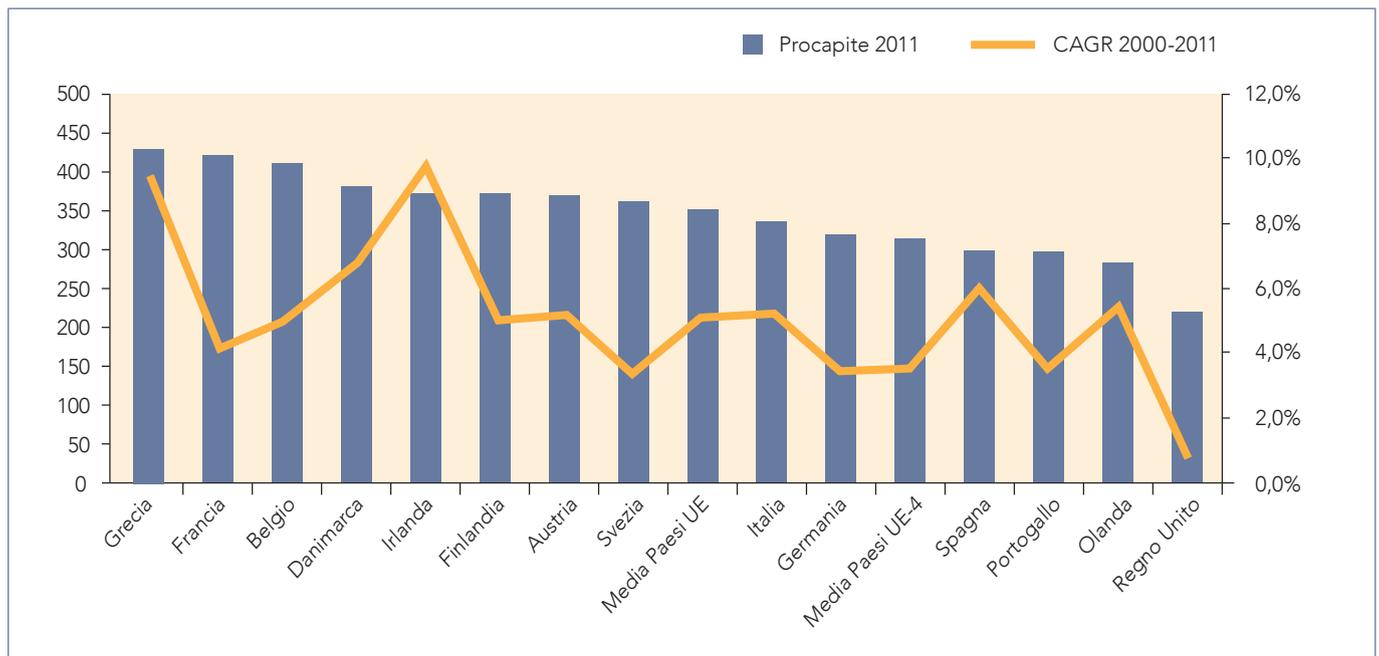
Nell'ambito del mercato europeo, sulla base degli ultimi aggiornamenti al 2011 dei dati EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*), l'Italia presenta valori di mercato procapite e una crescita dal 2000 al 2011 sostanzialmente in linea con gli altri paesi e di poco superiore alla media dei principali paesi UE (Figura 6).

Figura 5 Andamento prospettico del mercato farmaceutico a livello mondiale



Fonte: IMS, *The global look of medicines: outlook through 2017*, November 2013 (http://www.imshealth.com/cds/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Reports/Global_Use_of_Meds_Outlook_2017/IHL_Global_Use_of_Meds_Report_2013.pdf, data ultimo accesso 10 maggio 2013)

Figura 6 Mercato farmaceutico (in prezzi ricavo-industria) nei principali Paesi UE (2011, Euro; CAGR 2000-2011)



CAGR: Compound Annual Growth Rate. I dati procapite sono espressi in Euro. Fonte: elaborazione su dati EFPIA, Facts and Figures, vari anni (www.efpia.eu/facts-figures, ultimo accesso 10 maggio 2014)

Tale andamento è il risultato da una parte di una stabilità del mercato *retail* e dall'altra di un sensibile incremento del mercato dei farmaci acquistati dalle aziende sanitarie (farmaci utilizzati nell'ambito delle prestazioni di ricovero e forme alternative di distribuzione dei farmaci a livello territoriale) (cfr. Figura 4).

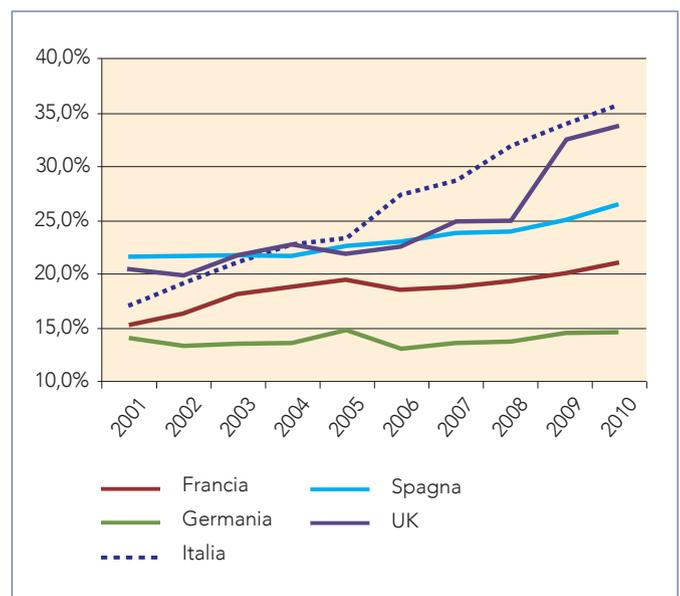
I dati EFPIA differenziati per canale distributivo (o, meglio, per soggetti che acquistano – aziende sanitarie *versus* grossisti/farmacie) sono aggiornati al solo 2010. La **Figura 7** mostra il sensibile incremento in Italia della quota di farmaci acquistati dalle aziende sanitarie, ovvero non erogati in regime convenzionale.

L'aumento della spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie, che risulta differente rispetto agli altri paesi, è essenzialmente motivata dalla massiccia adozione di forme alternative di distribuzione dei farmaci (distribuzione diretta e per conto) che comportano l'acquisto diretto dei farmaci da parte delle aziende sanitarie.

Pur in un contesto di mercato caratterizzato da tassi di crescita inferiori rispetto al passato, l'oncologia rappresenta di gran lunga l'area terapeutica a maggior crescita prospettica.

Le *pipelines* dei farmaci in sperimentazione in oncologia rappresentano quasi il 39% dei farmaci in sperimentazione, con dati particolarmente rilevanti, in valori assoluti

Figura 7 Quota del mercato farmaceutico (a ricavo-industria) acquistata dalle aziende sanitarie nei principali paesi UE (2001-2010)



I dati sono aggiornati all'ultimo anno in cui EFPIA ha pubblicato lo split tra mercato *retail* (mercato dei farmaci acquistati da grossisti/farmacie) e mercato dei farmaci acquistati dalle aziende sanitarie. Fonte: elaborazione su dati EFPIA, Facts and Figures, vari anni (www.efpia.eu/facts-figures, ultimo accesso febbraio 2013)

Tabella 2 Pipeline per area terapeutica

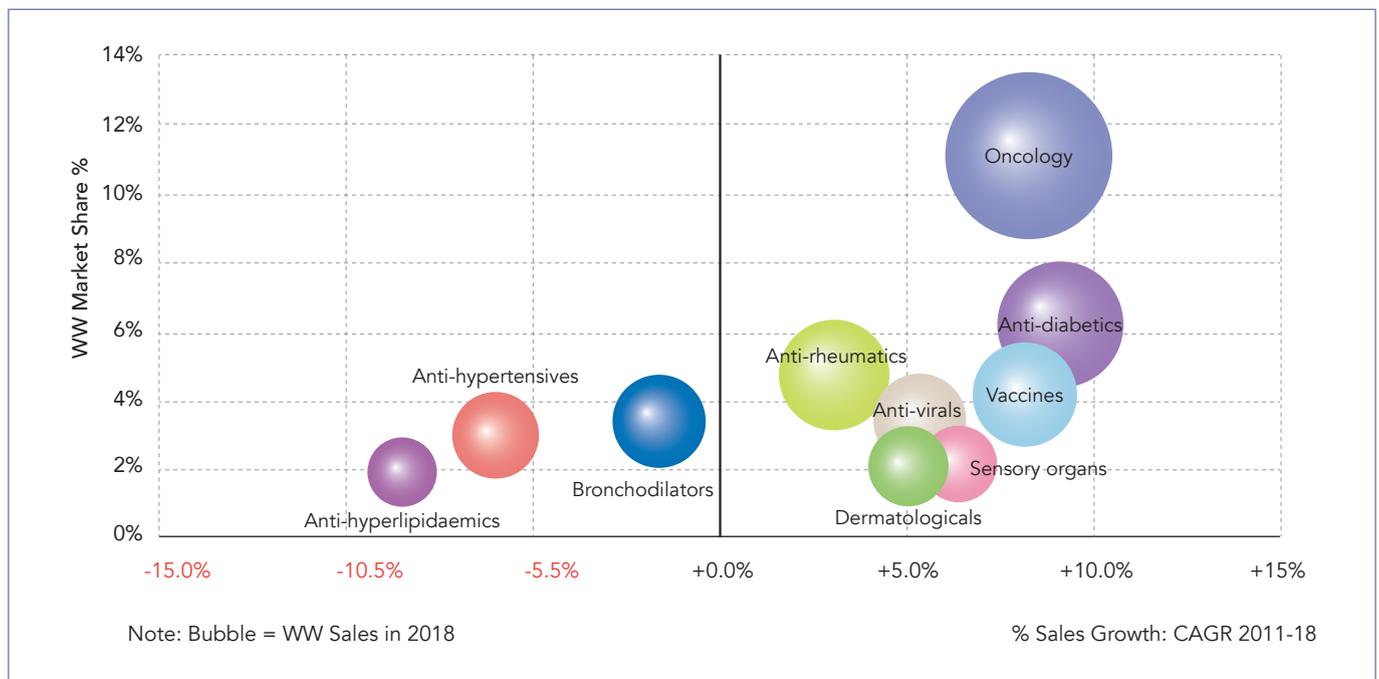
Area terapeutica	Fase I (n)			Totale	%	% cum
	Fase I	Fase II	Fase III			
Oncologia	1265	1507	288	3060	38,8%	38,8%
Patologie infettive (HCV)	304	289	135	728	9,2%	48,0%
Neurologia	256	273	74	603	7,6%	55,7%
Cardiovascolare	128	230	85	443	5,6%	61,3%
Respiratorio	123	198	47	368	4,7%	65,9%
Apparato muscolo-scheletrico	102	148	52	302	3,8%	69,8%
Patologie autoimmuni	126	123	45	294	3,7%	73,5%
Diabete	103	132	43	278	3,5%	77,0%
Dermatologia	73	154	44	271	3,4%	80,5%
Altre	545	710	286	1541	19,5%	100,0%
TOTALE	3025	3764	1099	7888		
%	38,3%	47,7%	13,9%	100,0%		

e di incidenza percentuale su fase I e fase II (Tabella 2).

La quota importante di farmaci in oncologia in sperimentazione, nonché i nuovi lanci di mercato a breve e la penetrazione graduale di farmaci a costo unitario elevato, fanno prevedere che i farmaci in oncologia rappresenteranno nel prossimo futuro di gran lunga la maggiore quota di mercato a livello mondiale, seguiti da antidiabetici e immunomodulatori per patologie reumatiche (Figura 8).

Fonte: elaborazione su dati Analysis Group Innovation in the Biopharmaceutical Pipeline: A Multidimensional View, 2013, (<http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2013innovationinthebiopharmaceuticalpipeline-analysisgroupfinal.pdf>, ultimo accesso 12 maggio 2014)

Figura 8 Previsioni di mercato per aree terapeutiche



Fonte: EvaluatePharma® (1 June 2014)

1.2 L'EVOLUZIONE DELL'ONCOLOGIA NEGLI ULTIMI DECENNI

1.2.1 Da dove siamo partiti

L'oncologia medica, come disciplina a se stante, nasce negli Stati Uniti all'inizio degli anni '70: l'ASCO (*American Society of Medical Oncology*) viene fondata nel 1964 e pertanto ha già celebrato il suo primo cinquantennio di vita.

Sulla scorta della pionieristica iniziativa di oltre Oceano, negli anni successivi la disciplina sbarca in Europa, dapprima con l'istituzione di ESMO (*European Society for Medical Oncology*) e poi con quella di svariate società o associazioni nazionali, tra le quali il nostro paese primeggia con AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), fondata a Milano il 17 novembre 1973.

Negli anni successivi si compie il faticoso percorso del riconoscimento dell'oncologia medica come specialità autonoma, cammino che si conclude positivamente solo all'inizio dell'attuale decennio del terzo millennio (1).

Nel marzo 2011, infatti, dopo molti anni di intense discussioni tra ESMO, società nazionali leader (tra cui AIOM ricopre un ruolo di primo piano) e gli Stati membri della Unione Europea, arriva il sospirato riconoscimento, considerato dagli esperti fondamentale per assicurare l'equo accesso alle migliori terapie per chiunque si ammali di cancro nel nostro continente.

Le "tavole della legge" per l'oncologia medica sono rappresentate, a livello internazionale, dalle ESMO/ASCO *Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology*, che definiscono le regole per la formazione e il profilo professionale dell'oncologo medico (2) e che vengono ulteriormente integrate da precise indicazioni per l'ottenimento di un'assistenza clinica di qualità (3), nella quale rientrano anche aspetti quali la multidisciplinarietà (4), la terapie palliative e di supporto (5), la stretta integrazione culturale e operativa con la biologia molecolare (6) e la prevenzione primaria e secondaria (7).

Per quanto riguarda in particolare il nostro paese, si rimanda alla lettura dei due documentatissimi libri di Enrico Aitini (8, 9).

Al lettore risulterà soprattutto evidente la forte vocazione solidaristica, e non solo clinica e scientifica, che ha sempre caratterizzato la scelta di tutto coloro che hanno voluto "essere" e non solo "fare gli" oncologi medici.

La presenza del paziente realmente "al centro", al di là di ogni retorica, si ritrova anche nei numerosissimi libri di medicina narrativa che è possibile reperire nelle librerie e on line: tra essi basti citare quello di Gianni Bonadonna (10) che riassume in sé l'identità del clinico e scienziato che ha fondato l'oncologia medica in Italia e che attraverso l'esperienza di paziente ha toccato con mano cosa voglia dire soffrire e lottare "dall'altra parte".

1.2.2 Che cosa è cambiato negli ultimi 40 anni

Il panorama epidemiologico, clinico e terapeutico è completamente cambiato negli ultimi decenni (11). Schematizzando al massimo:

- si è ridotta l'incidenza di alcune neoplasie che precedentemente dominavano il quadro epidemiologico (ad esempio, carcinoma del collo dell'utero e dello stomaco);
- sono più frequenti altri tumori (per esempio: carcinoma del colon-retto e melanoma maligno), che presentano una forte correlazione con le abitudini alimentari e di vita;
- gli screening "a chiamata" (cancro della mammella e del colon-retto) o anche "opportunistic" (tumore della prostata), consentono di incrementare la diagnosi di alcune neoplasie e di evidenziarle in stadi maggiormente precoci, consentendo una maggiore curabilità e guaribilità;
- i tumori correlati al fumo (*in primis* quelli del polmone) continuano a rappresentare i maggiori *killers*, anche se stiamo assistendo a un rapido e consistente cambiamento epidemiologico, rappresentato ad esempio da un netto incremento nelle donne;
- il cospicuo incremento dell'età media della popolazione ha determinato un aumento nell'incidenza di neoplasie correlate all'invecchiamento, con tutte le implicazioni socio-assistenziali, e non solo cliniche, che questo fenomeno comporta;
- nelle neoplasie ematologiche vi sono stati progressi molto significativi (correlati all'introduzione di nuovi farmaci, tanto chemioterapici che soprattutto *target-oriented*, e alle sempre più raffinate metodiche trapiantologiche), che hanno consentito di portare a guarigione o quanto meno di controllare a lungo termine patologie prima a esito invariabilmente infausto, quali molte varietà di linfoma maligno, la leucemia mieloide cronica e il mieloma multiplo;
- globalmente la mortalità tumore-specifica si è ridotta sotto al 50%, con particolare miglioramento nelle neoplasie del colon-retto e della mammella, grazie anche ai progressi nelle terapie mediche specie se erogate a scopo adiuvante, dopo resezione chirurgicamente radicale del tumore primitivo;
- anche quando la malattia neoplastica non può guarire, come è il caso della maggior parte dei casi con tumore metastatico, la sopravvivenza dei pazienti si è nettamente incrementata, tanto che oggi possiamo assai spesso parlare a buona ragione di "cronicizzazione" della patologia con qualità di vita del tutto accettabile;
- la chirurgia e la radioterapia sono sempre più efficaci e meno invasive, grazie a importanti progressi tecnologici;

- in campo di terapia medica antitumorale, sono ancora in auge farmaci di cui disponevamo 40 anni fa (in particolare, le antracicline e le fluoropirimidine), ma molti sono usciti dalla pratica clinica e sono stati sostituiti da molecole più attive e meglio tollerate;
 - vi sono oggi, molto più di allora, chemioterapici somministrabili anche per via orale;
 - le terapie ormonali (soprattutto nel carcinoma della mammella e in quello della prostata) sono più mirate e sofisticate;
 - l'immunoterapia, dopo anni di oscuramento, sta tornando in auge con molecole molto più evolute;
 - si stanno tumultuosamente sviluppando i farmaci biologici *target-oriented*, che richiedono frequentemente una precisa e tempestiva caratterizzazione molecolare delle neoplasie;
 - le terapie di supporto (farmaci antiemetici, fattori di crescita midollare) consentono una accresciuta tollerabilità dei trattamenti farmacologici antitumorali;
 - le cure palliative, intese non solo come cure di fine vita, ma anche come trattamenti simultanei alle terapie specifiche antitumorali, vengono impiegate sempre più diffusamente e appaiono in grado di migliorare oltre alla qualità di vita anche la sopravvivenza dei pazienti (valga per tutti l'esempio del carcinoma polmonare);
 - come aspetto negativo, va invece sottolineato come l'industria farmaceutica italiana, dopo un periodo di straordinario sviluppo caratterizzato dall'introduzione sul mercato mondiale delle antracicline (soprattutto della adriamicina), non abbia poi saputo mantenere il prestigioso ruolo che aveva conquistato nel contesto internazionale, e questo per responsabilità politico-istituzionali. Da qui una serie di conseguenze negative non solo per la ricerca, ma anche per l'assistenza ai malati oncologici del paese (12).
- Accanto a questi significativi progressi di ordine strettamente terapeutico vanno rilevate alcune caratteristiche organizzative, economiche e sociologiche che improntano in modo rilevante questi ultimi anni nel nostro e in altri paesi:
- esiste ormai una rete diffusa di strutture di assistenza oncologica che copre tutto il territorio nazionale, anche se in misura non completamente omogenea;
 - il livello di integrazione assistenziale, sia all'interno delle singole Istituzioni (gruppi multidisciplinari, *breast unit*, *prostate unit*, definizione dei PDTA - Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali) sia tra ospedali differenti (Reti regionali, Aree Vaste, Dipartimenti provinciali, modelli *hub and spoke*), sta progressivamente migliorando;
 - l'alleanza terapeutica tra medico e paziente è sempre più forte, grazie anche alla cresciuta consapevolezza degli ammalati e dei loro familiari;
 - le associazioni dei pazienti e del volontariato hanno un ruolo crescente nell'organizzazione del lavoro (ad esempio attraverso progetti di ascolto, di accoglienza e di umanizzazione);
 - la professionalità infermieristica di settore è arrivata a livelli di elevata eccellenza;
 - pur con fatica e difficoltà, l'integrazione ospedale-territorio è in positiva evoluzione e consente progetti una volta impensabile (riguardanti, ad es., il follow-up dei pazienti lungo-sopravvissuti);
 - la ricerca clinica e traslazionale si intreccia sempre più spesso con l'assistenza, anche in strutture relativamente periferiche (grazie soprattutto alla attività dei gruppi cooperativi);
 - i costi dei trattamenti innovativi, ma anche delle moderne indagini diagnostiche, sono sempre più rilevanti e rendono irrinunciabile una gestione oculata e responsabile delle risorse disponibili, per definizione limitate.

1.2.3 In questi ultimissimi anni cosa sta cambiando e cosa cambierà?

All'inizio del 2014 l'ASCO ha pubblicato il consueto rapporto annuale sui progressi dell'oncologia nel corso dell'anno precedente (13).

Il panorama che ne emerge disegna un'evoluzione di grande portata e rapidità nell'ambito delle conoscenze biologiche delle neoplasie, anche se i risvolti terapeutici immediati non sono sempre in tempo reale all'altezza delle aspettative. In estrema sintesi ricordiamo:

- i tumultuosi sviluppi della genomica, che rappresentano il presupposto alla effettiva realizzazione della cosiddetta "medicina di precisione" sia nel settore dei tumori solidi sia in quello delle neoplasie ematologiche;
- l'implementazione dei programmi di screening, con una loro maggiore disponibilità anche per i settori di popolazione socialmente ed economicamente svantaggiati;
- l'atteso rilancio, in termini di risultati clinici finalmente convincenti, dell'immunoterapia (nel melanoma, ma non solo);
- l'approvazione (negli Stati Uniti e poi in Europa) di una decina di nuove molecole (e di estensioni di indicazioni), spesso a carattere biologico;
- l'incremento della qualità delle cure, anche se pesanti vincoli economici e normativi possono costituire una pesante minaccia;
- una ricerca clinica sempre più all'insegna del *raising the bar*, con l'obiettivo di puntare sui progressi terapeutici realmente significativi per garantire rapidamente il trattamento giusto al paziente giusto;
- tutta una serie di progressi terapeutici in numerose neoplasie (ancora una volta, l'esempio eclatante del melanoma e di alcune forme ematologiche);

- il riposizionamento o addirittura l'abbandono di alcune pratiche terapeutiche che apparivano consolidate;
 - una maggiore attenzione agli aspetti sociali, riabilitativi e psicologici che riguardano i pazienti, compresi quelli lungo-sopravvivenza;
 - la crescente preoccupazione per i vincoli economici e normativi che affliggono in misura sempre maggiore la ricerca e l'assistenza;
- e tanti altri temi ancora.

Non vi è dubbio che ogni valutazione e proposta operativa che concerna la politica del farmaco oncologico nel nostro paese non possa e non debba prescindere dal contesto scientifico e organizzativo, che abbiamo di fronte oggi a livello internazionale, europeo e nazionale.

Bibliografia cap. 1.2

1. Popescu RA, Schafer R, Califano R, et al. The current and future role of the medical oncologist in the professional care for cancer patients: A position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2014; 25: 9–15.
2. ESMO/ASCO Task Force on Global Curriculum in Medical Oncology. Recommendations for a Global Core Curriculum in Medical Oncology. *Ann Oncol* 2004; 15: 1603–1612.
3. ASCO/ESMO consensus statement on quality cancer care. *Ann Oncol* 2006; 17: 1063–1064.
4. Saini KS, Taylor C, Ramirez AJ, et al. Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: Results from a large institutional survey involving 39 countries. *Ann Oncol* 2012; 23: 853–859.
5. Cherry N, Catane R, Kosmidis P. ESMO takes a stand on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2003; 14: 1335–1337.
6. Van Krieken JH, Siebers AG, Normanno N. European Consensus Conference for external quality assessment in molecular pathology. *Ann Oncol* 2013; 24: 1–6.
7. Baselga J, Senn HJ. The perspective and role of the medical oncologist in cancer prevention: A position paper by the European Society for Medical Oncology. *Ann Oncol* 2008; 19: 1033–1035.
8. Aitini E. *Giorni per la vita*. Franco Angeli Editore, Milano 2004.
9. Aitini E. *AIOM, 40 anni di tempo che passa volando*. Edizione AIOM, Milano 2013.
10. Bonadonna G. *Medici umani, pazienti guerrieri*. Baldini Castoldi Dalai Editori, Milano 2008.
11. Labianca R, Cascinu S, Berardi R, et al. *La Medicina Oncologica*. EDRA Edizioni, Milano 2013.
12. Minerva D, Monfardini S. *Il bagnino e i samurai. La ricerca biomedica in Italia: un'occasione sprecata*. Codice Edizioni, Torino 2013.
13. Patel JD, Krilov L, Adams S, et al. *Clinical cancer advances 2013: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol* 2013; 32: 129–160.

1.3 IL DIBATTITO SU PREZZI, ACCESSO E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

1.3.1 Premessa

Mai come oggi l'oncologia sta avendo un ruolo tanto importante in medicina: se vent'anni fa l'oncologia ricopriva un ruolo marginale (anche dal punto di vista degli strumenti terapeutici a disposizione), oggi si può affermare che l'oncologia può contare sull'apporto delle più importanti evoluzioni della *target therapy*, ed è riuscita meglio di altre discipline a inglobare i risultati delle ricerche sulla genomica, sulla proteomica, sulle mutazioni geniche, traslando i risultati dai *clinical trials* alla pratica clinica corrente.

Il trend dell'incremento delle conoscenze si è accompagnato a un aumento molto accentuato dei costi di trattamento, come ad esempio i costi di trattamento delle ultime terapie del melanoma metastatico e della leucemia mieloide cronica.

La criticità della sostenibilità economica in oncologia non è avvertita solamente dagli organi di governo (Agenzie e *payers*), ma anche dagli esperti del settore; vedi ad esempio un recente articolo pubblicato su *Blood* (1) nel 2013, in cui oltre 100 dei maggiori esperti, a livello internazionale, nel trattamento della leucemia mieloide cronica, esprimono una forte preoccupazione perché gli ultimi tre farmaci immessi sul mercato negli Stati Uniti, comportano un costo di trattamento annuo superiore a 100.000 dollari.

1.3.2 Il mercato dei farmaci in oncologia

Nella **Tabella 3** sono riportati per il periodo 2007–2013 i dati relativi a:

- spesa ospedaliera annua
- spesa annua per farmaci in oncologia
- percentuale della spesa per farmaci in oncologia sulla spesa ospedaliera
- Δ incrementale assoluto della spesa per farmaci in oncologia rispetto all'anno precedente
- Δ di variazione percentuale rispetto all'anno precedente.

Dalla Tabella 3 si evince che la spesa ospedaliera in Italia per farmaci in oncologia è passata da 1 miliardo di euro nel 2007 a 1,5 miliardi nel 2013.

Come incidenza sulla spesa farmaceutica ospedaliera complessiva, la quota relativa ai farmaci in oncologia è passata dal 23,7 al 39,0% in 7 anni.

La fondatezza della preoccupazione per l'incremento dei costi delle terapie oncologiche è dimostrabile anche utilizzando un'altra tipologia di dati riportati in **Tabella 4**. Se si considerano le patologie neoplastiche, l'HIV, l'epatite cronica C, la fibrillazione atriale non valvolare ad alto rischio con $CHADS_2 \geq 2$, si rileva che:

- in oncologia, a fronte di incrementi del tempo di sopravvivenza libera da progressione dalla malattia (*progression free survival* - PFS) più o meno sostanziali, il

Tabella 3 Evoluzione della spesa per farmaci in oncologia 2007/2012

Anno	Spesa ospedaliera annua (mil di €)	Spesa farmaci in oncologia (mil di €)	% su spesa ospedaliera	Δ assoluto	Δ ± %
2007	4.371	1.035	23,7%	-	-
2008	3.566	1.111	31,2%	76	6,8%
2009	4.189	1.225	29,2%	114	9,3%
2010	4.593	1.339	29,2%	114	8,5%
2011	4.301	1.388	32,3%	49	3,5%
2012	4.179	1.434	34,3%	46	3,2%
2013	4.006	1.561	39,0%	127	8,1%

Tabella 4 Prezzi - costi - risultati: quale coerenza? - Il criterio value-based pricing

Patologia	Spesa 2013 (mil di €)	Farmaci	Costo trattamento pz/anno	Durata	Risultati
Oncologia (RCC)	1.561	Temsirolimus RCC	52.000 €	Fino a progressione	Δ mPFS : 1,9 mesi
HIV	593	Associazioni triple	8.321 €	Cronica	Cronicizzazione
HCV	270	Sofosbuvir	50.000 € (?)	3 mesi	Eradicazione virus
Fibrillazione atriale CHADS ₂ ≥ 2	14,8	Dabigatran Rivaroxaban	613,2 €	Cronica	Riduzione ictus pazienti "non trattati" e "instabili"

costo del trattamento farmacologico (es: carcinoma renale, RCC), risulta spesso superiore a 50 mila euro per paziente/anno;

- il costo della terapia dell'HIV (es: associazione fissa con 3 antiretrovirali) che ha modificato radicalmente la storia naturale di questa malattia e ne ha consentito la trasformazione da condizione infausta a cronicità compatibile con una qualità di vita dignitosa, ammonta a circa 8 mila euro per paziente/anno;
- il costo dei nuovi farmaci dell'epatite C (es: sofosbuvir),

- con una possibile eradicazione del virus (risultati preliminari) risulta pari a circa 50 mila euro per 3 mesi di trattamento;
- il trattamento per la prevenzione dello stroke nei pazienti con fibrillazione atriale (es: dabigatran - rivaroxaban) ad alto rischio e, nell'eventualità, con controindicazione all'impiego del warfarin costa circa 600 euro per paziente/anno.

Tuttavia, per una corretta valutazione dei dati riportati nella Tabella 4, è necessario tenere conto del valore di costo-efficacia dei vari trattamenti (Tabella 5), della di-

Tabella 5 NICE Technical Appraisal - Cost per QALY

Farmaco	Technology Appraisal	Esito	Comparatore	Costo per QALY (Euro)
Temsirolimus	TA 259 (Apr 2011)	Non raccomandato	BSC	41.422
Sofosbuvir	Non concluso	Appraisal Committee ha espresso un primo parere negativo	Placebo RBV PEG-INF	Da 5.800 a 44.000
Dabigatran (150 mg)	TA 256 (Mar 2012)	Raccomandato	Warfarin	15.143
Rivaroxaban	TA 249 (Mag 2012)	Raccomandato	Warfarin	23.635

mensione della popolazione trattata per le differenti patologie e della durata del trattamento.

Le considerazioni sopra esposte indicano l'esigenza di individuare un nuovo sistema di *governance* dei nuovi trattamenti in oncologia (vedi capitolo 6), basato sul criterio del *value-based pricing*, dei dati di *Real World Evidence* e del pagamento condizionato al risultato (*payment by results - PbR*), per legare i costi di trattamento con il risultato clinico reale e rendere sostenibile il sistema.

Bibliografia cap. 1.3

1. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013; 121: 4439–4442.

1.4 ANALISI DEL CONTESTO ITALIANO

1.4.1 L'evoluzione macroeconomica e la struttura del mercato in Italia

Con oltre 21,7 miliardi di € nel 2013, il mercato farmaceutico italiano (Tabella 6) rappresenta il terzo mercato europeo (dopo Germania e Francia) e il sesto mercato mondiale dopo Stati Uniti, Giappone e Cina (EFPIA, 2013). La spesa farmaceutica convenzionata nel decennio 1995–2004 è più che raddoppiata passando da 6 a oltre 13 miliardi di €, con un incremento medio annuale del + 9,4% (Tabella 7).

Nel periodo 2005–2013 il trend si è invertito e la spesa farmaceutica territoriale è andata decrementando con una riduzione media del -2,5% (Tabella 8).

Al trend di riduzione della spesa farmaceutica territoriale corrisponde, in modo speculare, un incremento della

Tabella 6 Mercato totale in Italia 2013

	Spesa (mil di €)	%	% cum
Fascia A	11.498	52,9%	52,9%
Fascia H	4.006	18,8%	71,7%
Fascia C	6.160	28,3%	100,0%
Totale	21.740	100,0%	

Tabella 7 Trend storico della spesa farmaceutica convenzionata dal 1995 al 2004

Anno	Spesa farmaceutica convenzionata		
	Netta (mil di €)	Δ assoluto (mil di €)	Δ incrementale (media: +9,4%)
1995	6.087		
1996	6.638	551	+ 9,1
1997	7.321	683	+ 10,3
1998	8.113	792	+ 10,8
1999	8.760	647	+ 7,9
2000	10.041	1.281	+ 14,6
2001	12.154	2.113	+ 21,0
2002	12.644	490	+ 4,0
2003	12.354	-290	- 2,2
2004	13.492	1.138	+ 9,2

Tabella 8 Confronto del trend storico della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera dal 2005 al 2013

Anno	Spesa farmaceutica territoriale			Spesa farmaceutica ospedaliera		
	Netta (mil di €)	Δ assoluto (mil di €)	Δ incrementale (media: -2,5%)	Netta (mil di €)	Δ assoluto (mil di €)	Δ incrementale (media: +6,1%)
2005	13.408			3.226		
2006	13.440	32	+ 0,2	4.039	813	+ 25,2
2007	12.712	-728	- 5,4	4.371	332	+ 8,2
2008	13.034	322	+ 2,5	3.566	-805	- 18,4
2009	12.960	-74	- 5,7	4.189	623	+ 17,5
2010	13.115	155	+ 1,2	4.593	404	+ 9,6
2011	12.855	-260	- 2,0	4.301	-292	- 6,4
2012	11.823	-1.032	- 8,0	4.179	742	+17,2
2013	11.498	-325	-2,7	4.006	-173	- 4,1

spesa farmaceutica ospedaliera che dal 2005 al 2013 è passata da 3,2 a 4,0 miliardi di € con un incremento medio annuale del +6,1% (Tabella 8).

1.4.2 Il nuovo modello di ricerca e sviluppo del mercato farmaceutico

Il costante incremento della spesa farmaceutica ospedaliera non deriva da modifiche delle quote di mercato o da una sistematica iperprescrizione specialistica, ma si basa su un processo internazionale di cambiamento, da parte delle aziende farmaceutiche, del modello di ricerca e sviluppo e della metodologia della *drug discovery*: dai *block busters* (farmaci per il trattamento delle patologie ad alta prevalenza epidemiologica e basso prezzo), ai *niche busters* (farmaci per il trattamento delle patologie a bassa prevalenza epidemiologica e ad alto prezzo), ovvero a farmaci specialistici (H) per la terapia di pazienti *non responders*, ai bisogni terapeutici iniezioni (*unmet clinical needs*) e ai farmaci orfani per malattie rare.

Secondo il nuovo modello, l'acquisizione di ulteriori quote di mercato, a partire dalla prima autorizzazione, avviene attraverso la procedura di *extension line* delle indicazioni.

In questo contesto rientrano i nuovi farmaci in oncologia, gli anticorpi monoclonali, i farmaci biologici e i farmaci per l'HIV che oggi coprono oltre il 70% della spesa farmaceutica ospedaliera.

1.4.3 Come finanziare l'innovazione: le risorse derivanti dai farmaci off-patent (generici e biosimilari)

È allo stesso tempo scontato e condiviso che i risparmi generati dai farmaci *off-patent* (generici e biosimilari),

congiuntamente alle politiche sull'appropriatezza prescrittiva e sulle misure di sostenibilità economica, costituiscono elemento essenziale in ogni mercato per garantire l'accesso e la rimborsabilità dell'innovazione.

È nello stesso interesse delle stesse aziende orientate alla ricerca essere a favore di un ampio sviluppo dei mercati genericati, come condizione essenziale per garantire la possibilità di *market access* e di rimborso dei nuovi farmaci della propria *pipeline*.

In una prospettiva di medio periodo va però tenuto conto che nel 2018 terminerà la fase di scadenza del brevetto di farmaci chimici, ma contestualmente si è già aperta e si andrà consolidando la fase di perdita del brevetto dei medicinali biotecnologici e del conseguente accesso al mercato dei biosimilari.

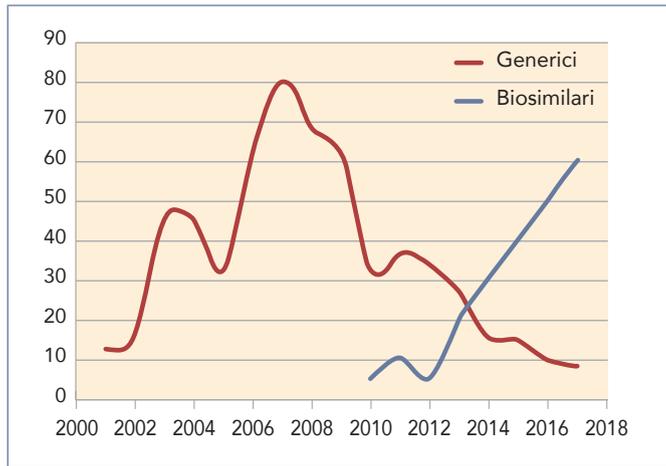
Nel grafico (Figura 9) viene chiaramente evidenziata la fase declinante (*generic wave*) dei farmaci chimici e la fase ascendente (*biosimilar wave*) dei biosimilari.

1.4.4 Una nuova governance di sistema di medio e lungo periodo

I tetti di spesa per la farmaceutica territoriale e ospedaliera, come percentuale del Fondo Sanitario Nazionale (FSN), non hanno una giustificazione di per sé sul piano sanitario o della programmazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Essi derivano dal fatto che storicamente non poteva più essere ripianato a piè di lista il continuo incremento annuale della spesa farmaceutica; pertanto sulla base dei trend storici sono stati fissati i tetti di spesa come parte del FSN. Al di là di queste valutazioni oggi, in tempi di crisi economica e di *spending review*, i tetti di spesa per la far-

Figura 9 Fase (discendente) dei generici e fase (ascendente) dei biosimilari



maceutica difficilmente possono essere eliminati, perché potrebbero saltare le procedure di ripiano e l’assetto di equilibrio di bilancio.

L’applicazione delle procedure di ripiano sono state introdotte nell’ambito di una nuova *governance* strutturale del settore farmaceutico (vedi Legge 222/2007 e *Spending Review* 2012) basata su:

- la modulazione dei tetti di spesa e delle procedure di ripiano;
- l’attribuzione di un *budget company* per la farmaceutica territoriale e per la farmaceutica ospedaliera;
- l’attribuzione delle risorse incremental derivanti dal FSN e dai farmaci *off-patent* (generici e biosimilari) al fondo dei nuovi farmaci;
- la non assegnazione del 20% residuo (effetto *buffer*).

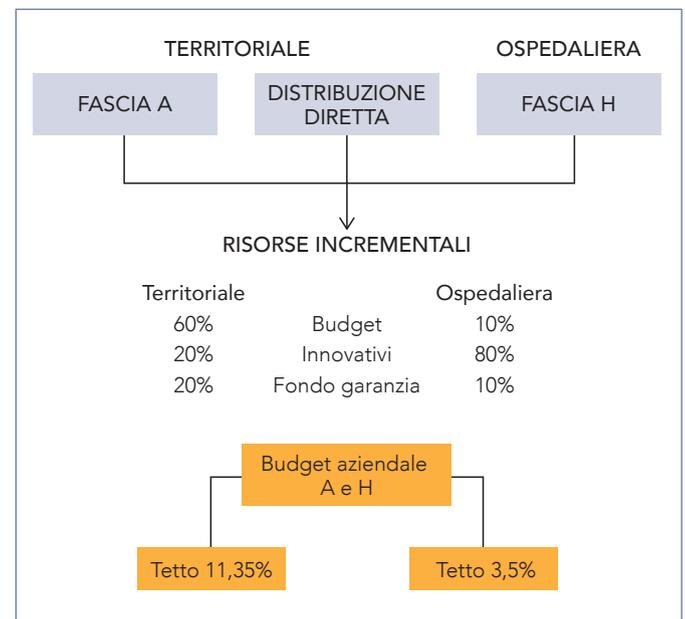
In questo modo viene rigorosamente garantito l’equilibrio economico (la somma dei *budget company* corrisponde al tetto complessivo di spesa T+H); il budget territoriale e ospedaliero rende compatibile lo sviluppo del mercato con le risorse rese disponibili dal FSN.

I risparmi derivanti dai generici e dai biosimilari vengono calcolati e attribuiti nella definizione del *budget company*, per evitare il fenomeno dello *shift* a farmaci più costosi e per assicurare che le risorse liberate dagli *off-patent* siano vincolate al finanziamento e alla rimborsabilità dei farmaci innovativi.

Per i farmaci innovativi viene assicurato un accesso immediato a livello regionale, la eventuale non applicabilità degli sconti di Legge; inoltre, i farmaci innovativi non rientrano per il triennio successivo nelle procedure di ripiano, in caso di *overspending*.

Nella **Figura 10** viene riassunta la nuova *governance* del settore farmaceutico derivante dalla Legge 222/2007 e dalla *Spending Review* 2012.

Figura 10 Schema della nuova *governance* strutturale del settore farmaceutico



2. I modelli di valutazione dei farmaci e di regolazione dell'accesso

Claudio Jommi, Nello Martini

2.1 LE ESPERIENZE DI VALUTAZIONE E ACCESSO A LIVELLO EUROPEO: FRANCIA, GERMANIA, UK

2.1.1 Un inquadramento generale

Il tema dell'efficiente allocazione delle risorse, del governo dell'innovazione tecnologica e della sostenibilità economico-finanziaria è presente nell'agenda di tutti i sistemi sanitari.

In particolare, con riferimento all'assistenza farmaceutica, se nel passato esistevano modelli molto diversi di regolazione di rimborsabilità e prezzo, la tendenza attuale è di focalizzare l'attenzione sulla coerenza tra impegno economico richiesto dai nuovi farmaci e valore (beneficio) aggiunto. Il posizionamento in terapia di un nuovo farmaco, la definizione del/i comparatore/i più appropriato/i, l'identificazione degli *endpoints* significativi, la valutazione di rilevanza del beneficio incrementale rispetto alle alternative disponibili sul mercato, rappresentano elementi di riflessione non solo nei singoli paesi ma nei *networks* dei soggetti che svolgono attività di valutazione tecnica (*assessment*) e che producono raccomandazioni sulla base di tale evidenza (*appraisal*).

Ad esempio, EUnetHTA, nell'ambito del WP5 (*Working Package*) della *Joint Action 2010–2012*, ha pubblicato delle linee guida per la valutazione comparativa "rapida" di

efficacia di un nuovo farmaco (1), linee guida che affrontano le principali criticità di tale valutazione comparativa e che sono mirate, tra gli altri aspetti, a rendere più omogenee laddove possibile, le valutazioni dei farmaci da parte delle Agenzie di *Technology Assessment* nazionali.

Una seconda tendenza in atto in diversi paesi è quella di introdurre sistemi di rimborso condizionato (*risk-sharing agreements* o *managed market entry contracts*) (2).

Tali accordi prevedono che l'effettivo rimborso/prezzo dipenda dalla valutazione *post-marketing* dell'impatto del farmaco sulla base di quanto negoziato tra impresa titolare dell'AIC e pagatore.

La valutazione di impatto può avvenire su *endpoints* clinici (contratti *outcome-based*) o sui volumi/spesa (contratti *financial-based*) e su singoli pazienti o sulla popolazione target.

Sugli accordi di *risk-sharing* (Tabella 9) esiste un'estesa letteratura ripresa dal recente documento pubblicato dalla relativa *Task Force* dell'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research* – ISPOR (3). A parte la Germania, dove il nuovo sistema Amnog introdotto dal 2011 prevede solo la negoziazione di uno sconto collegato al beneficio incrementale (ora la negoziazione di un prezzo effettivo di cessione alle casse mutue), di fatto tutti i paesi considerati hanno introdotto accordi di *risk-sharing*, anche se in forma diversa.

Tabella 9 La tassonomia degli accordi di *risk-sharing*

	Popolazione	Paziente
Financial based	Sconti (dichiarati o nascosti) Accordi prezzo/volume	Tetto di spesa per paziente Sconti sui primi cicli di terapia*
Outcome based	Coverage with evidence development	Performance-linked reimbursement °

* Definiti cost-sharing nella terminologia AIFA

° Definiti payment for performance/risk sharing nella terminologia AIFA

L'Italia è uno dei paesi dove le differenti formule contrattuali hanno trovato la più ampia diffusione, a parte quella del *coverage with evidence development*, che prevede la realizzazione di uno studio osservazionale *post-marketing*.

In ambito oncologico sono particolarmente utilizzati gli accordi che prevedono l'eventuale rimborso del farmaco da parte dell'industria in caso di mancata risposta del paziente (*performance linked reimbursement*).

Nelle più recenti negoziazioni del prezzo dei farmaci sono poi previsti accordi multipli: a volte, ad esempio, i tetti di spesa o gli accordi prezzo/volume sono associati al *payment for performance* (PbR).

2.1.2 La negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso in Francia, Germania e UK

2.1.2.1 Francia

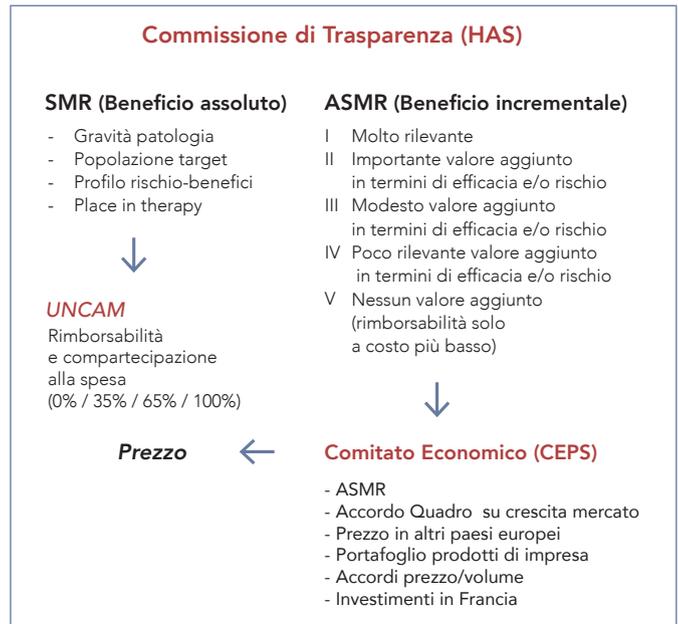
In Francia, la negoziazione di rimborso e prezzo avviene in due step distinti (Figura 11). Nel primo il farmaco viene valutato (oltre che per la rilevanza della patologia e per la dimensione della popolazione target), per il suo rischio-beneficio assoluto (*service médical rendu*) dalla *Commission de la Transparence* della *Haute Autorité de Santé* (HAS).

Tale valutazione rappresenta la base per la successiva decisione di rimborsabilità ed entità delle eventuali compartecipazioni richieste ai pazienti (fino al 65%; normalmente 0% per i farmaci oncologici), decisione presa dalle casse mutue francesi.

Nel secondo step la stessa commissione valuta il valore terapeutico aggiunto (*amélioration du service médical rendu*), che varia dal livello I (vantaggio terapeutico molto importante - per esempio remissione definitiva della patologia) al livello V (nessun valore terapeutico aggiunto).*

Tale *ranking* viene preso poi in considerazione nella negoziazione dei prezzi gestita dal *Comité Économique des Produits de Santé* (PPRI - France, 2008) (4).

Figura 11 La negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci in Francia



Lo stesso comitato negozia gli eventuali contratti di rimborso condizionato, rappresentati essenzialmente da accordi prezzo-volume. L'accesso ai farmaci oncologici in Francia è tradizionalmente elevato (5).

2.1.2.2 UK

In UK non esiste una regolamentazione specifica dei prezzi, tuttora indirettamente regolamentati attraverso il PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*), mentre NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e SMC (*Scottish Medicine Consortium*) esprimono raccomandazioni vincolanti all'uso a carico del rispettivo *National Health Service*, sulla base del livello di costo-efficacia, rappresentato dal costo per QALY - *Quality Adjusted Life Years Saved* (cfr. infra), il che comporta, per definizione, una valutazione del beneficio incrementale sul comparatore definito in fase di *scoping* dell'*assessment* (Figura 12).

Non esiste un valore soglia esplicito al costo per QALY, anche se, osservando retrospettivamente le raccomandazioni del NICE, è stato possibile identificare un valore-soglia implicito nelle decisioni prese di 20/30 mila sterline per QALY.

*Nota

Il sistema di ranking dell'innovazione è previsto che venga modificato, introducendo un unico indice di valutazione (ITR - Index Therapeutique Relatif), la cui applicazione è stata però posposta più volte.

Figura 12 Il sistema di accesso in UK



L'uso del costo per QALY e dell'associato valore-soglia, in presenza di prezzi particolarmente elevati dei farmaci con popolazione target limitata, nonché la valutazione della costo-efficacia nella prospettiva del *National Health Service* e dei *Personal Social Services* che non consente di valutare l'impatto del farmaco sui costi sociali evitati a carico del paziente e della famiglia, ha determinato nel tempo una riduzione del numero di raccomandazioni positive per l'indicazione autorizzata, soprattutto in ambito oncologico (6).

Questo ha portato all'introduzione di numerosi strumenti di flessibilità per consentire di fatto la raccomandazione dei nuovi farmaci. Tra questi hanno assunto particolare rilevanza:

- i PAS (*patient access scheme*), ovvero, nella maggior parte dei casi, sconti o tetti ai dosaggi rimborsati. Alla data del 17 marzo 2014 sono 41 i farmaci/indicazioni coperti da PAS, di cui 17 farmaci onco-ematologici;
- valori-soglia più elevati per i farmaci *end-of-life*, ovvero per pazienti con una bassa aspettativa di vita, a condizione che vi sia una robusta evidenza di incremento dell'aspettativa di vita di almeno tre mesi e il farmaco sia per un target di popolazione limitato;
- esclusione dalle procedure NICE dei farmaci ultra-orfani (fino a luglio 2013);
- creazione di fondi *ad hoc* per i farmaci in oncologia in attesa di raccomandazione o non raccomandati (*cancer drugs fund*).

Le problematiche connesse alla valutazione associata alla costo-efficacia, la conseguente necessità di introdurre strumenti di flessibilità che peraltro non hanno consentito a UK di migliorare il proprio posizionamento di "maglia nera" rispetto all'accesso dei farmaci in oncologia, dovrebbero portare entro il 2014 all'introduzione di un nuovo sistema esplicito di *value-based-pricing* per i farmaci (7) basato (i) su una valutazione multi-attributo

(e non solo sulla costo-efficacia) del valore dei farmaci e (ii) su un allargamento della prospettiva adottata nella valutazione che consideri l'impatto sociale.

2.1.2.3 Germania

In Germania dal 2011 è stato introdotto l'obbligo per le imprese (ad eccezione dei farmaci orfani, purché di fatturato previsto inferiore a 50 milioni di euro) di fornire, una volta lanciato il prodotto sul mercato a prezzo libero, un dossier alla commissione G-BA (*der Gemeinsame Bundesausschuss*), eventualmente coadiuvata, sotto il profilo tecnico (*pre-assessment*) dall'IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* - Istituto per la Qualità e l'Efficienza in Sanità) (Figura 13). Tale dossier prevede che venga:

- specificato il beneficio incrementale rispetto a un comparatore individuato da G-BA, con eventuale declinazione della valutazione per sottogruppi di pazienti
- stimato il costo atteso della terapia
- identificato il numero di pazienti eleggibili al trattamento previsto.

Il valore aggiunto (qualora esista) è la base per la successiva negoziazione di uno sconto di fornitura al sistema delle assicurazioni sociali; se non viene rinvenuto valore aggiunto dal punto di vista terapeutico (graduato in tre categorie, dalla I - beneficio aggiunto notevole, alla III - beneficio aggiunto basso, cui si aggiungono la categoria IV - valore aggiunto presente, ma non quantificabile, V - nessun valore aggiunto e VI - beneficio inferiore), il farmaco potrebbe essere assoggettato al prezzo di riferimento applicato alla relativa classe terapeutica.

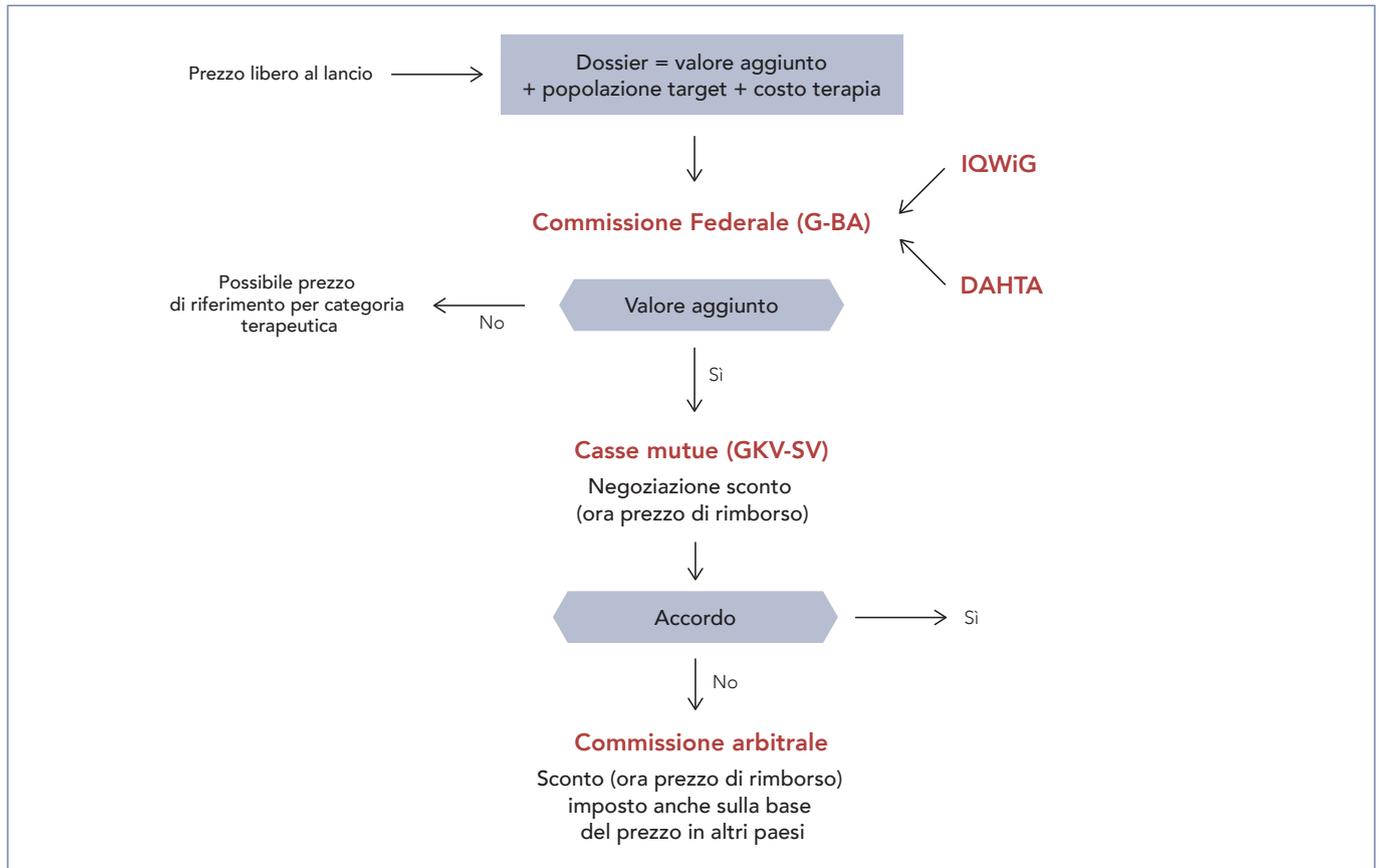
Qualora non si riesca a giungere a un accordo di prezzo entro il termine stabilito, è previsto che le due parti si rivolgano a un soggetto istituzionale terzo al fine di richiedere una procedura di arbitrato per determinare il prezzo. Tale processo arbitrale prevede che venga considerato un prezzo medio ponderato in 15 paesi europei del farmaco oggetto di negoziazione.

Un'importante novità è stata introdotta nel 2013, prevedendo che il sistema Amnog si applichi non solo ai nuovi farmaci lanciati sul mercato, ma che sia utilizzato anche per farmaci già presenti sul mercato e valutati nell'ambito di classi terapeutiche.

Facendo seguito a un primo annuncio datato giugno 2012, da aprile 2013 è cominciata la valutazione del dossier di tre gliptine (saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). Nello stesso mese è stato pubblicato un elenco di sei aree terapeutiche, i cui farmaci saranno oggetto di valutazione del beneficio aggiunto e conseguente ri-negoziazione del prezzo.

Non è prevista alcuna categoria di farmaci in oncologia: le aree terapeutiche interessate sono il dolore cronico, l'osteoporosi, la profilassi di ictus e le patologie car-

Figura 13 La negoziazione degli sconti di prezzo in Germania (sistema Amnog)



dio-emboliche in soggetti affetti da fibrillazione atriale, i farmaci per il diabete di tipo 2, la depressione maggiore e l'artrite reumatoide.

Il sistema Amnog ha però subito due importanti recenti modifiche. In primo luogo la negoziazione dello sconto è stata trasformata in una negoziazione del prezzo effettivo di cessione al sistema assicurativo pubblico. In secondo luogo, il programma di rivalutazione per classi terapeutiche è stato sospeso.

In letteratura si possono rinvenire recenti contributi di sintesi dell'esperienza finora maturata a seguito dell'introduzione della procedura Amnog.

Alcuni contributi illustrano l'importante cambiamento introdotto dalla riforma sotto il profilo descrittivo (8).

Altri hanno evidenziato il potenziale impatto delle valutazioni comparative sugli studi clinici finanziati dalle imprese (9).

Lo studio più interessante recentemente pubblicato (10) ha avuto per oggetto la valutazione di IQWiG e G-BA e i principali elementi di contrasto tra tali valutazioni, nonché un confronto con il giudizio di beneficio incrementale espresso da HAS.

Un ultimo contributo, in corso di pubblicazione, ha analizzato l'entità dello sconto sulle procedure concluse (compreso tra il 5 e il 70%) e la sua correlazione con il prezzo (11).

2.1.2.4 Italia

In Italia la negoziazione di prezzo e rimborsabilità avviene simultaneamente (12) sulla base, tra gli altri aspetti, del valore terapeutico aggiunto.

Ad oggi il percorso di valutazione dell'innovatività (13) già approvato a luglio 2007 dalla CTS (Commissione Tecnico-Scientifica) dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) (14) non viene più formalmente richiesto nel dossier prezzi-rimborso per il riconoscimento dell'innovatività stessa, in attesa della possibile introduzione di un nuovo percorso di valutazione dell'innovatività.

Non esistono specifiche linee guida sulla scelta dell'eventuale comparatore da parte delle imprese nella sottomissione del dossier di prezzo e rimborso alla CTS e CPR (Comitato Prezzi-Rimborso) dell'AIFA.

Come sopra specificato, la negoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso è spesso associata ad accordi di

rimborso condizionato, con una estesa applicazione per i farmaci in oncologia di accordi di *performance linked reimbursement*.

Tali accordi hanno consentito alle imprese di mantenere i prezzi nominali dei nuovi farmaci in oncologia a un livello accettabile per casa madre e la possibilità per i farmaci a costo elevato di accedere al mercato con tassi di penetrazione, rispetto alla popolazione target, più elevati rispetto ai farmaci senza accordi (15).

L'Italia è poi l'unico paese ad avere introdotto un sistema di registri farmaco finalizzati al monitoraggio d'uso e a cui sono stati collegati gli accordi di rimborso condizionato alla risposta individuale dei pazienti.

Negli altri paesi oggetto di confronto non esistono registri simili, anche se sono state sviluppate diverse iniziative di registri patologia e, con riferimento a UK, sistemi di rilevazione *ad hoc* della *cost-effectiveness* dei farmaci, per tramite di studi osservazionali prospettici nell'ambito di alcuni, rari, accordi di *risk-sharing*: questo è avvenuto, ad esempio, per interferone β e glatiramer per sclerosi multipla. Se si guarda ai farmaci in oncologia per i quali è stato negoziato un rimborso condizionato in Italia (58 tra farmaci e indicazioni), si osserva come diversi farmaci approvati in Italia:

- non sono raccomandati in Inghilterra e Scozia o sono approvati con sconti per ottenere una costo-efficacia entro la soglia specificata
- nel 65% dei casi presentano un ASMR nella valutazione di HAS tra il IV e il V livello (modesto o nessun valore aggiunto) o non sono stati raccomandati a causa di un ASMR non sufficiente (vedi **Allegato 1**).

2.1.3 Le condizioni di accesso accelerato

Il tema dell'accesso ai farmaci prima della definizione delle condizioni di rimborsabilità e prezzo è oggetto di discussione in tutti i paesi e deriva dai lunghi tempi di inclusione dei farmaci approvati nelle liste di rimborsabilità (Figura 14).

In UK e Germania, in linea di principio, questo problema non si pone, non essendovi ufficialmente liste "positive", ovvero liste di farmaci rimborsabili, ma solo liste "negative", ovvero liste di farmaci non rimborsabili, che includono generalmente farmaci da banco o, comunque, farmaci per patologie minori.

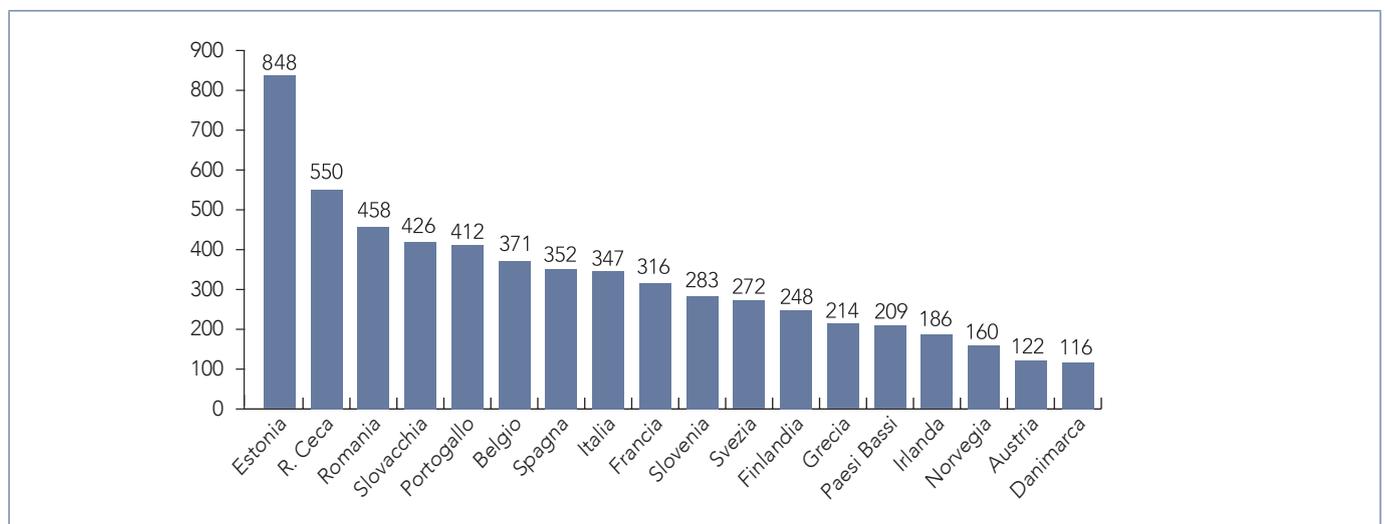
Tuttavia in UK, e in particolare in Inghilterra, dove i tempi di valutazione del NICE su farmaci prioritizzati non sono particolarmente brevi, il problema si è posto considerando che molto difficilmente un farmaco in attesa di raccomandazione viene prescritto a carico del NHS inglese (pur essendo potenzialmente disponibile).

Nel campo delle terapie oncologiche il problema è stato affrontato consentendo agli operatori di richiedere l'accesso al *Cancer Fund* anche per farmaci in attesa di raccomandazione da parte del NICE (e non solo per quelli con raccomandazione negativa).

In Francia dal 1992 è stato introdotto, nell'ambito dei programmi di uso compassionevole, un sistema di *Temporary Authorization for Use* (ATU), per promuovere l'accesso anticipato, con copertura pubblica, a farmaci in sviluppo o autorizzati in altri paesi.

Tale programma di copertura pubblica si estende ad alcuni farmaci in attesa della definizione delle condizioni di prezzo e rimborso.

Figura 14 Tempi medi di approvazione (giorni) per il prezzo e rimborso di 66 nuovi farmaci approvati da EMA nel 2008-2010



Fonte: rielaborazioni su dati EFPIA (2011), (<http://www.efpia.eu/documents/33/64/Market-Access-Delays>)

In Italia, invece, è stata introdotta, con Decreto 158/2012 (convertito in Legge 189/2012) la Classe C(nn), che consente alle imprese di commercializzare il farmaco prima che venga assunta da AIFA la decisione di prezzo e rimborso, lasciando quindi l'onere della decisione sull'acquisto del farmaco a livello locale, non essendovi, a differenza di altri paesi, un fondo specifico nazionale per la copertura di tali acquisti (es. *Cancer Fund* inglese), con il rischio di una frammentazione del sistema e di una differenziazione nell'accesso.

La reale disponibilità dei farmaci si è effettivamente realizzata in realtà in pochi casi, generalmente collegati al rilevante *place in therapy* del farmaco e alle evidenze di beneficio importante per il sistema. Inoltre, non essendo definite le condizioni di prezzo e rimborso a livello nazionale, l'eventuale accesso avviene sulla base di prezzi di acquisto negoziati a livello locale, con possibili differenziazioni basate sulle disponibilità di budget e un maggiore potere contrattuale da parte delle imprese: per questo motivo in alcuni casi (ad esempio per pertuzumab) sono stati raggiunti accordi che prevedono la copertura da parte delle imprese dell'eventuale differenza tra prezzo negoziato a livello locale e prezzo successivamente negoziato in AIFA.

Bibliografia cap. 2.1

1. EUnetHTA (2013). The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals. Disponibile a <http://www.eunetha.eu/outputs/new-application-hta-coremodel-hta-core-model-rapid-relative-effectiveness-assessmentpharma>. (Ultimo accesso 17 marzo 2014).
2. PPRI (Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information). France (2008). Disponibile su https://ppri.goeg.at/Downloads/Results/France_PPRI_2008.pdf. (Ultimo accesso 31 agosto 2013).
3. Jommi C. Accordi di managed market entry (risk-sharing): razionale e tendenze evolutive nel SSN (Managed market entry (risk-sharing) agreements: rationale and NHS future directions). *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2012; 14 (Suppl 1): 38–43.
4. Garrison LP, Towse A, Briggs A, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health* 2013; 16: 703–719.
5. Jönsson, B, Wilking, N. A global comparison regarding patient access to cancer drugs. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 3): iii1–iii7.
6. Mason AR, Drummond MF. Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? *Eur J Cancer* 2009; 45: 1188–1192.
7. Sussex J, Towse A, Devlin N. Operationalizing value-based pricing of medicines: A taxonomy of approaches. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 1–10.
8. Sundmacher L, Busse R. Structural changes in the German pharmaceutical market: Price setting mechanisms based on the early benefit evaluation (2013). *Health Policy* 2013; 109: 263–269.
9. Götte D. Consequences of the German AMNOG for the identification of study objectives to demonstrate clinical efficacy and cost effectiveness of innovative drugs. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 274–280.
10. Ruof J, Schwartz FW, Schulenburg JM, Dintsios CM. Early benefit assessment (EBA) in Germany: Analyzing decisions 18 months after introducing the new AMNOG legislation. *Eur J Health Econ* 2014; 15: 577–589.
11. Jommi C, Dellamano L. Valutazione del beneficio incrementale e prezzo di cessione per i farmaci rimborsati: il caso dell'AMNOG tedesco. *Pharmacoeconomics Italian Research Article* 2014, 15 (suppl.): 25-33.
12. Fattore G, Jommi C. The last decade of Italian pharmaceutical policy: Instability or consolidation? *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 5–15.
13. Motola D, De Ponti F, Rossi P, et al. Therapeutic innovation in the European Union: Analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 475–478.
14. AIFA, Commissione Tecnico-Scientifica, Gruppo di lavoro sull'innovazione dei farmaci (2010). Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per l'integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità. Disponibile a http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf (ultimo accesso 17 marzo 2014).
15. Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: A multistep pathway from European context to regional health care providers. *Ann Oncol* 2010; 21: 2081–2087.

2.2 COSTO-EFFICACIA E VALORI-SOGLIA

2.2.1 Costo-efficacia nell'ambito delle valutazioni di impatto economico dei farmaci

Per costo-efficacia si intende il rapporto tra costo incrementale ed efficacia incrementale di due alternative per lo stesso problema di salute, dove costo ed efficacia vengono misurati nel lungo periodo, ovvero fino a quando gli effetti differenziali delle due alternative si sono esauriti (la prospettiva temporale nelle analisi di costo-efficacia è spesso *lifetime*). L'esito finale di un'analisi di costo-efficacia è rappresentato dal Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (RICE) ovvero dalla differenza di costo rispetto alla differenza di beneficio ($\Delta C/\Delta B$).

Il problema decisionale ovviamente nasce se un nuovo farmaco è contemporaneamente più efficace e più costoso. Oltre alla definizione di un valore puntuale del RICE, è importante capire quanto il RICE vari al variare, entro range ragionevoli, del valore dei diversi parametri inseriti nel modello (analisi di sensibilità) e/o quale sia la probabilità che il nuovo farmaco venga accettato per diverse soglie di accettabilità del RICE.

L'obiettivo dell'analisi di costo-efficacia è di esprimere un giudizio sul *value-for-money*, ovvero sull'investimento necessario per produrre un'unità di beneficio incrementale. L'analisi di costo-efficacia non consente quindi di valutare la sostenibilità della spesa in senso assoluto.

A tale scopo, è stata sviluppata l'analisi di impatto sul budget, in cui due scenari alternativi (uno con e uno senza il nuovo farmaco) vengono confrontati in termini di spesa generata nel breve periodo.

L'analisi di impatto sul budget, partendo dall'identificazione della popolazione target e stimando, il più possibile sulla base di dati di *real-life*, la spesa che si sosterrà in futuro, consente di individuare, anno per anno, l'effetto di un nuovo farmaco sulla spesa a carico del pagatore.

Tale spesa verrà quindi confrontata con le risorse disponibili e, se il farmaco risultasse *value-for-money*, il pagatore avrà la possibilità di stimare quanto delle risorse disponibili potranno essere riallocate a favore del nuovo farmaco. La **Tabella 10** sintetizza le principali differenze tra valutazioni economiche e analisi di impatto sul budget.

L'analisi di costo-efficacia presenta diverse problematiche di tipo metodologico e interpretativo, sulle quali si rimanda alla letteratura di riferimento (1).

Tra gli aspetti indagati assumono particolare rilievo la prospettiva di analisi adottata, gli indicatori di esito, l'uso di dati sperimentali *versus* dati di *real-life*, i modelli utilizzati nell'analisi.

La prospettiva di analisi è particolarmente rilevante nell'analisi dei costi. Adottare una prospettiva ampia (sociale) ha il vantaggio di incorporare tutti i costi, indipendentemente dal soggetto che li sostiene.

Tabella 10 Principali differenze tra valutazioni economiche e analisi di impatto sul budget

	Valutazioni economiche	Budget Impact Analysis
A cosa risponde	Il beneficio giustifica la spesa?	La spesa è sostenibile?
Esiti (di salute)	Inclusi	Inclusi solo in termini di costi evitati
Confronto	Due comparatori	Scenari (con e senza nuovo farmaco)
Indicatore	RICE per paziente	Spesa totale in due scenari per la popolazione target
Orizzonte temporale	Compatibile con la malattia considerata (anche <i>life-time</i>)	Breve: 1-5 anni

Se un nuovo farmaco, ad esempio, rallentando la progressione della patologia, consente di evitare il ricorso ad altre prestazioni sanitarie, la prospettiva del SSN può essere accettabile.

Se invece le ricadute sono in prevalenza al di fuori della sanità (minore esigenza di assistenza informale, minore perdita di produttività), il *value-for-money* dovrebbe essere misurato adottando la prospettiva sociale.

Ai fini della confrontabilità di diversi valori di costo-efficacia, l'unità di misura dell'efficacia dovrebbe essere la stessa, ovvero gli anni di vita salvati, eventualmente corretti per la qualità di vita (QALY).

In realtà, la sopravvivenza e, soprattutto, la qualità di vita, difficilmente rappresentano gli *endpoints* primari di uno studio clinico registrativo: al momento del lancio del prodotto sul mercato i dati di sopravvivenza e qualità di vita devono essere quindi estrapolati dagli studi sperimentali, aumentando il livello di incertezza sulla dimensione della costo-efficacia.

La modalità di estrapolazione dei dati di efficacia rappresenta spesso uno dei fattori principali di variabilità dei risultati degli studi: una recente revisione sistematica della costo-efficacia di trastuzumab utilizzato in setting metastatico riporta valori di costo-efficacia compresi tra i 30 mila e i 130 mila € per QALY e, tra le determinanti di tale ampio range di variazione, vi è appunto la modalità di estrapolazione del dato di sopravvivenza (2).

Le valutazioni economiche spesso ricorrono a modelli per estrapolare i dati di efficacia rilevanti (sopravvivenza ed eventualmente qualità di vita del paziente) e stimare, sulla base dei percorsi prospetticamente simulati, i costi evitati nel tempo.

Tali modelli presentano a volte un livello di complessità tale da richiedere trasparenza da parte di chi li propone

e riproducibilità di chi deve utilizzarli per raccomandare un farmaco o deciderne la rimborsabilità/prezzo (3).

È noto infine come i dati di real-life possano differire da quelli di studi sperimentali. Questo avviene sia per l'efficacia e il rischio, sia per i costi. In campo oncologico, ad esempio, essendo il prezzo dei farmaci e il costo per ciclo di trattamento a dosaggio standard piuttosto elevati, l'effettivo dosaggio per ciclo e il numero di cicli possono sensibilmente differire tra trial e *real-life* e, nell'ambito della *real-life*, tra paziente e paziente.

Uno studio sulla costo-efficacia di epoetina alfa in pazienti nefropatici effettuato sulla base dei dati del registro inglese per tali pazienti ha evidenziato, a partire dallo stesso modello utilizzato in una prima analisi basata su dati sperimentali, una costo-efficacia di circa 17 mila £ per QALY a fronte di più di 100 mila £ per QALY stimati a partire dai dati di trial (4).

La differenza è motivata da un sensibile abbattimento dei costi di trattamento per paziente e da un aumento della qualità di vita dei pazienti.

2.2.2 Costo-efficacia, valori-soglia e politiche del farmaco

La costo-efficacia rappresenta un utile parametro di riferimento, come strumento di valutazione del *value-for-money*, a fini decisionali per raccomandazioni generali, negoziazione di rimborsabilità e prezzo del singolo farmaco, definizione di sequenze terapeutiche, ecc. Si tratta infatti dell'unico strumento di valutazione di impatto economico che integra la componente di costo e di beneficio in termini comparativi.

L'uso della costo-efficacia a fini decisionali è stato associato a volte alla definizione di valori-soglia di accettabilità del RICE, valori-soglia che richiedono un indicatore di beneficio omogeneo per tutte le terapie oggetto di valutazione.

Nella **Tabella 11** sono riportati i paesi che utilizzano il costo-efficacia e i relativi valori-soglia.

In un recente *Research Paper* del *Centre for Health Economics* di York (5) viene discusso un metodo per la stima del valore-soglia e viene riportata una revisione sistematica della letteratura sul tema dei valori-soglia.

La letteratura si è soffermata, in particolare:

- sulla modalità di articolazione dei valori-soglia, ovvero su valori-soglia puntuali o range di accettabilità;
- sulla modalità di definizione dei valori-soglia, basata (i) sulla WTP (*Willingness-To-Pay*), ovvero sulla disponibilità della società nel suo complesso a pagare per un'unità di beneficio incrementale, che prescinde quindi dal budget disponibile; (ii) sul budget disponibile. Nel secondo caso (*shadow price*) la definizione del valore-soglia è effettuata sulla base delle risorse disponibili e la valutazione di impatto sul budget è

Tabella 11 Paesi che utilizzano la costo-efficacia nella valutazione di nuovi farmaci e relativi valori-soglia

Paese	Valore-soglia (costo per QALY)	
	Valuta domestica	Euro
Australia	AU\$ 69.900	€45.530
Canada	Range: da terapia dominante a CAN\$ 80.000	Da terapia dominante a € 51.900
Danimarca	-	-
Finlandia	-	-
Inghilterra e Galles	£ 20.000 – £ 30.000	€ 23.900 – € 36.000
Norvegia	-	-
Nuova Zelanda	NZ\$ 20.000	€ 12.300
Olanda	€ 80.000	€ 80.000
Polonia	-	-
Scozia	-	-
Svezia	-	-
USA *	US\$ 50.000	€ 36.000

Fonte: elaborazione su dati Cleemput et al, 2011 e conversione al tasso corrente al 17 marzo 2014. * Valore-soglia riferito al costo per anno di vita salvato

- parte integrante del processo decisionale; (iii) sul livello del reddito. Ad esempio, WHO (6) ha suggerito di utilizzare, come valore-soglia, il reddito procapite rapportato a un DALY (*Disability Adjusted Life Years*) evitato;
- sulla presenza di valori-soglia (o range di valori-soglia) differenziati o unici. Valori-soglia differenziati sono stati proposti in relazione all'impatto sul budget (7), soprattutto nel caso in cui la definizione di valori-soglia sia basata sulla disponibilità di budget e a seconda che vengano utilizzati come criteri di riferimento per le decisioni di investimento in nuove terapie o di disinvestimento in quelle presenti sul mercato (8);
- su approccio *soft* all'uso dei valori-soglia, ovvero sull'uso di valori-soglia alla costo-efficacia insieme ad altri criteri di valutazione (rilevanza della patologia, rilevanza assoluta del beneficio incrementale, presenza di alternative terapeutiche, impatto sociale della patologia qualora il punto di vista adottato nell'analisi sia quella del terzo pagatore, durata del beneficio, incertezza delle informazioni contenute nei modelli di valutazione ecc.), e approccio *hard*, ovvero utilizzo dei valori-soglia come unico criterio nel processo decisionale.

Le critiche all'uso di valori-soglia si sono focalizzate su due aspetti. Da una parte è stata sottolineata la frequente assenza di una validazione empirica degli stessi (5). Dall'altra è stato sottolineato che, qualora i valori-soglia vengano resi espliciti, le imprese fissano i prezzi di prodotti la cui costo-efficacia è ben al di sotto dei valori-soglia in modo da avvicinarsi ai valori-soglia, anche per compensare gli effetti negativi di abbattimento di prezzi (o sconti) per i farmaci con prezzi che si traducono in costo-efficacia superiore ai valori-soglia (9).

2.2.3 Conclusioni

L'esperienza internazionale ci consente di poter affermare che la costo-efficacia può rappresentare, insieme ad altri elementi, un buon parametro di valutazione del *value-for-money*.

In altri termini, la valutazione di costo-efficacia consente di esprimere un giudizio relativo sulla ragionevolezza del prezzo richiesto dalle imprese, considerando i benefici del farmaco e gli eventuali costi evitati. In questa prospettiva, è da incoraggiare l'idea che il nuovo processo di valutazione dell'innovatività di un farmaco di AIFA consideri anche la sua costo-efficacia, purché nella sua determinazione si adotti almeno il punto di vista del SSN, aspetto non immediato data la negoziazione del prezzo del farmaco in presenza di tetti di spesa sulla farmaceutica.

A partire dall'esperienza del NICE e dell'SMC si può però affermare che:

- la definizione di valori-soglia alla costo-efficacia e il loro uso presentano diversi elementi di criticità sollevati dalla letteratura di riferimento teorica (5) e sul loro uso nel processo decisionale (10);
- la definizione di valori-soglia rigidi può comportare l'esclusione sistematica di farmaci che difficilmente rispettano limiti stringenti alla costo-efficacia (ad esempio, farmaci orfani ed *end of life treatment*) data la necessità per le imprese di vendere a un prezzo elevato farmaci per un target ristretto di popolazione; sono quindi preferibili range di valori-soglia, un uso *soft* degli stessi, ovvero considerando altri elementi essenziali del dossier, e una flessibilità nella gestione collegata anche all'impatto sul budget sanitario del nuovo farmaco;
- comunque i sistemi che hanno introdotto valori-soglia alla costo-efficacia sono poi dovuti intervenire con accordi di rimborso condizionato, per rendere il prezzo coerente con la costo-efficacia;
- in caso di estensione di indicazioni, dovranno in ogni caso essere introdotti strumenti di gestione delle relative indicazioni a partire dal prezzo della prima indicazione; gli accordi di *performance linked reimbursement* consentono (a partire comunque da un

prezzo che, tra gli aspetti, sia ragionevole in termini di costo-efficacia) di applicare il principio di *value-based reimbursement*, dato che il SSN pagherà solo i pazienti rispondenti.

Bibliografia cap. 2.2

1. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Third Edition, Oxford: Oxford University Press, 2005.
2. Parkinson B, Pearson SA, Viney R. Economic evaluation of trastuzumab in HER-2 positive metastatic breast cancer: A systematic review. *Eur J Health Econ* 2014; 15: 93–112.
3. Fattore G (Gruppo di lavoro coordinato da), Associazione Italiana di Economia Sanitaria. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari (http://www.politichesanitarie.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=441&id=5195) (ultimo accesso 17 marzo 2014).
4. Remák E, Hutton J, Jones M, et al. Changes in cost-effectiveness over time. The case of Epoetin Alfa for renal replacement therapy patients in the UK. *Eur J Health Econ* 2003; 4: 115–121.
5. Claxton M, Martin S, Soaves M. *Methods for the estimation of the NICE cost effectiveness threshold*, CHE Research Paper 81, York (2013).
6. WHO 2002. *The World Health report: Reducing risks, promoting healthy life*.
7. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold - What it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 733–744.
8. O'Brien BJ, Gertsen K, Willan AR, Faulkner LA. Is there a kink in consumers' threshold value for cost-effectiveness in health care? *Health Econ* 2002; 11: 175–180.
9. Gafni A, Birch S. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs): The silence of the lambda. *Soc Sci Med* 2006; 62: 2091–2100.
10. Cleemput I, Neyt M, Thiri N, et al. Using threshold values for cost per quality-adjusted life-year gained in healthcare decisions. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27: 71–76.
11. EUnetHTA (2013). *The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals*. Disponibile a <http://www.eunetha.eu/outputs/new-application-hta-core-model-hta-core-model-rapid-relative-effectiveness-assessment-pharma>. (Ultimo accesso 17 marzo 2014).
12. PPRI (Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information). France (2008). Disponibile su https://ppri.goeg.at/Downloads/Results/France_PPRI_2008.pdf. (Ultimo accesso 31 agosto 2013).

2.3 AIFA: REGISTRI E SHARE SCHEME AGREEMENTS

2.3.1 Premessa: come e perchè sono nati i Registri AIFA e gli share schemes

Il 27 marzo 2006 rappresenta la data di pubblicazione on line da parte di AIFA del Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM), con la registrazione dei primi pazienti.

Il RFOM è stato il frutto del lavoro di un gruppo multidisciplinare coordinato da AIFA che ha ideato il progetto e implementato il Registro dei farmaci oncologici: il gruppo era costituito dagli Uffici dell'AIFA (Sperimentazione Clinica - Ricerca e Sviluppo - Informazione sui Farmaci - Farmacovigilanza), dal Tavolo di Consultazione sulla Terapia Oncologica (TTO), che riuniva rappresentanti dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), della Società Italiana di Ematologia (SIE), della Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG), della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO), degli Assessorati Regionali alla Sanità e della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

Il RFOM è stato espressione e frutto di competenze diverse e fra loro integrate (regolatorie - scientifiche - assistenziali - istituzionali) per garantire la complessità del processo e promuovere una massa critica estesa in grado di fare il sistema.

L'obiettivo dei Registri e dell'adozione delle procedure di *share scheme* nasceva dalla necessità di individuare e garantire un *trade-off* tra innovazione e sostenibilità economica e si basava sulla consapevolezza che i nuovi farmaci in oncologia, per i costi di trattamento indotti (40.000–60.000 € per pazienti per anno) e per le implicazioni del cambiamento del processo assistenziale (deospedalizzazione e continuità terapeutica H-T), dovevano essere assunti dall'AIFA come terreno di verifica dei processi di *assessment*, di trasferibilità e di sostenibilità economica.

I nuovi farmaci in oncologia presentavano due principali caratteristiche:

- processi registrativi rapidi presso FDA (*Food and Drug Administration*) ed EMA (*European Medicines Agency*), con una commercializzazione nei diversi paesi con un profilo ancora non definito in termini di efficacia e di tollerabilità basato sulla storia naturale della malattia;
- la scarsa predittività della risposta clinica, per cui si rendeva necessario trattare molti pazienti per avere una risposta in una percentuale limitata di casi, rendendo assai critico il rapporto rischio-beneficio.

Di fronte a tale problematica si contrapponevano due posizioni contrastanti: chi riteneva che non esistevano le condizioni per garantire accesso e mercato e chi affermava che qualsiasi vantaggio incrementale doveva essere assicurato ai pazienti oncologici.

Per uscire da tale situazione dicotomica l'AIFA ha ritenuto necessario, invece, individuare soluzioni e strategie basate su due principi semplici e condivisi:

- un nuovo farmaco oncologico (o un'estensione delle indicazioni) va rimborsato solo se efficace nel singolo paziente, in quanto i sistemi sanitari di *welfare* non possono farsi carico dei fallimenti (*failures*) a fronte di costi così elevati;
- introdurre procedure cliniche ben definite (scheda di arruolamento - scheda di follow-up - scheda di fine trattamento) per individuare i pazienti *responders* e attribuire alle aziende farmaceutiche i costi di trattamento mediante una procedura di *pay-back*.

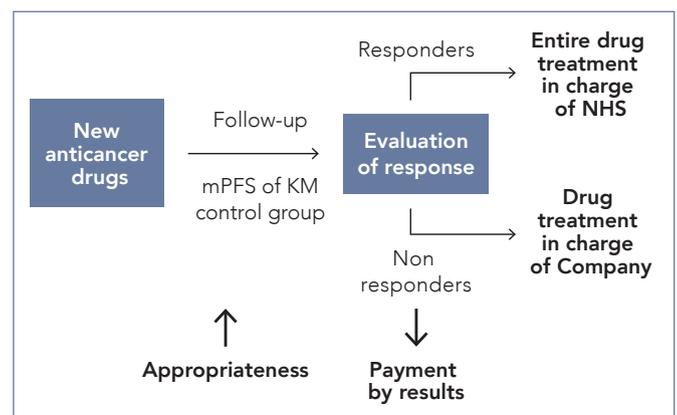
Pertanto l'adozione dei Registri e delle procedure di *share scheme* non hanno costituito un atteggiamento riduttivo o di razionamento ma il vero *trade-off* tra innovazione e sostenibilità economica.

Veniva pertanto fissato il principio di riconoscere alle aziende farmaceutiche l'accesso ai nuovi farmaci in oncologia ma altrettanto legittimo era il principio dell'AIFA di rimborsare il nuovo farmaco in quanto efficace, non essendo possibile sostenere un onere economico elevatissimo, facendosi carico dei fallimenti terapeutici nei pazienti che, nonostante il nuovo farmaco, manifestavano una progressione della malattia.

2.3.2 Metodologia

Nella **Figura 15** viene sinteticamente riassunta la metodologia e la procedura di attivazione del Registro di monitoraggio e dell'adozione della procedura di *share scheme*. Risulta evidente che il Registro attraverso la scheda di arruolamento assicura l'appropriatezza, facendo in modo che la prescrizione si riferisca esattamente all'indicazione auto-

Figura 15 Metodologia e procedura del Registro di Monitoraggio



mPFS of KM: tempo di follow-up calcolato sulla mediana della PFS della curva di Kaplan-Meier nel gruppo di controllo

rizzata e rimborsata, evitando gli impieghi *off-label* che, in assenza dei Registri di Monitoraggio, rappresentano una frazione rilevante (20–30%) dell'impiego dei farmaci, senza dimostrazione di efficacia e con pesante aggravio economico. Attraverso la scheda di follow-up e di fine trattamento il Registro individua i pazienti *non responders* e attiva on line la procedura di *share scheme* con *pay-back* da parte dell'Azienda.

Come evidenziato nella **Figura 16**, l'effetto combinato dell'appropriatezza e dell'esclusione al follow-up dei pazienti *non responders*, sposta la curva gaussiana (con cui si rappresenta graficamente l'effetto di un farmaco), verso destra e quindi a favore del nuovo trattamento.

I dati dei Registri e delle procedure di *share scheme* da marzo 2006 a febbraio 2014, indicano che:

- 40 sono i farmaci in oncologia con Registro AIFA di Monitoraggio, comprendenti 68 indicazioni, su 76 farmaci con Registro (vedi **Allegato 2**);
- 29 sono i farmaci in oncologia con procedura di *share scheme*, comprendenti 49 indicazioni.

2.3.3 Definizione di pazienti *non responders* (*failure*) e *share schemes*

2.3.3.1 Failure

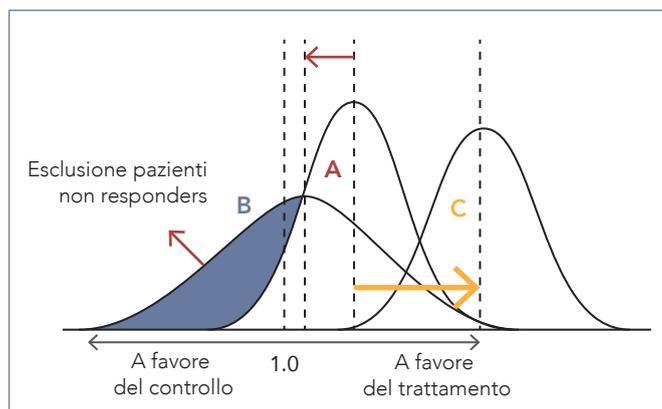
Pazienti che, al follow-up, vengono ritenuti dall'oncologo non responsivi al nuovo farmaco per una o più delle seguenti ragioni:

- progressione del tumore
- *drop-outs* a causa degli effetti collaterali e tossici del farmaco che impongono la sospensione del trattamento
- decesso del paziente.

2.3.3.2 Risk sharing (RS)

Rimborso del 50% del trattamento dei pazienti *non responders* al follow-up, che viene posto a carico dell'Azienda.

Figura 16 Effetto combinato della scheda di arruolamento (appropriatezza) e della scheda di follow-up (esclusione dei pazienti *non responders*)



La procedura di RS può essere considerata superata anche perché risulta la meno incidente sul piano del contenimento dei costi e meno espressiva del pagamento condizionato al risultato.

2.3.3.3 Cost sharing (CS)

Si tratta di una procedura per cui viene posto a carico dell'Azienda il 50% del costo di trattamento di tutti i pazienti al follow-up.

Di fatto il CS non rappresenta una procedura di condivisione del rischio ma una sorta di sconto obbligatorio da parte dell'Azienda, indipendentemente dal risultato clinico; questa procedura si applica nei casi in cui la predittività clinica di risposta al farmaco è molto bassa.

2.3.3.4 Payment by results (PbR)

Si tratta di una procedura per cui viene posto a carico dell'Azienda il costo di trattamento di tutti i pazienti *non responders* al follow-up.

Il PbR è la procedura che meglio rappresenta la condivisione del rischio e che meglio si applica alle terapie oncologiche a bersaglio molecolare, ovvero nei casi di disponibilità di *biomarkers* o comunque di indicazioni per sottogruppi di pazienti che devono essere ben individuabili dal punto di vista clinico.

Nella **Tabella 12** vengono riportati i dati relativi ai Registri di Monitoraggio e agli *share schemes*: 30 sono i Registri con PbR, 17 con CS e 2 con RS per 49 indicazioni relative a 29 farmaci in oncologia.

Nelle **Tabella 13–16**, di seguito riportate, vengono indicati:

- i farmaci in oncologia inseriti nella 648
- i farmaci in oncologia con Registro Monitoraggio ma senza procedura di *share scheme*
- i farmaci in oncologia per tumori rari
- i farmaci indicati per le principali tipologie di tumori
- il costo di trattamento per ciclo e per semestre.

Sette registri Eloxatin® Sanofi Aventis SPA (oxaliplatino), Emend® Merck Sharp & Dohme SPA (aprepitant), Faslodex® Astrazeneca SPA (fulvestrant), Foscan® Biolitec Pharma LTD (temoporfin), Gliadel® MGI Pharma Limited (carmustina), Herceptin® Roche SPA (trastuzumab), Kepi-

Tabella 12 Registri e procedure di *share scheme*

Registri	Share scheme
30	Payment by results
17	Cost sharing
2	Risk sharing
49 x 29 farmaci	

vance® Swedish Orphan Biovitrum AB (palifermina) sono stati chiusi all'arruolamento e sono destinati solo a un aggiornamento dei dati relativi al follow-up.

Nella **Tabella 13** sono riportati i 6 farmaci in oncologia con Registro di Monitoraggio inseriti nella Legge 648: Mabthe-

ra® (rituximab, Roche SPA), Revlimid® (lenalidomide, Celgene srl), Thalidomide Celgene® (thalidomide, Celgene srl), Velcade® (bortezomib, Janssen Cilag SPA), Xalkori® (crizotinib, Pfizer), Iclusig® (ponatinib, Ariad Pharma).

Nella **Tabella 14** sono riportati gli 8 farmaci in oncologia

Tabella 13 Farmaci in oncologia inseriti nella Legge 648

Farmaci in monitoraggio inseriti nella Legge 648					
N.	Principio attivo	Nome commerciale	Ditta	Indicazione	Determina
1	Bortezomib	Velcade®	Janssen Cilag SPA	In combinazione con desametasone per il trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo refrattario/recidivato	G.U. 22/06/09
2	Crizotinib	Xalkori®	Pfizer Srl	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato	G.U. 9/04/13
3	Lenalidomide	Revlimid®	Celgene Srl	Trattamento di pazienti anemici trasfusione-dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio portatori di delezione 5q associata o meno ad altre anomalie cromosomiche	G.U. 7/12/2010
4	Ponatinib	Iclusig®	Ariad Pharma	Trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica e leucemia linfoblastica acuta	G.U. 21/09/13
5	Rituximab	Mabthera®	Roche SPA	Linfomi non Hodgkin a cellule B (CD20+), di qualunque istologia in associazione con regimi vari di polichemioterapia	G.U. 23/9/2002
6	Thalidomide	Thalidomide Celgene®	Celgene Srl	Trattamento mieloma multiplo in prima linea per VTD nel paziente candidabile al trapianto autologo	G.U. 23/05/2011
				Trattamento di mieloma multiplo in mantenimento	
				Terapia di mantenimento nel trattamento dell'amiloidosi	

Tabella 14 Farmaci in oncologia con Registro ma senza share scheme

Farmaci in monitoraggio senza share scheme			
N.	Farmaco	Indicazione	Condizioni negoziali
1	Pemetrexed Alimta®	NSCLC 1ª e 2ª linea Mesotelioma pleurico maligno	Sconto obbligatorio
2	Nelarabina Atriance®	LLA a cellule T (T-ALL) e linfoma linfoblastico a cellule T (T-LBL)	Sconto obbligatorio
3	Cabazitaxel Jevtana®	Cr prostata metastatico ormono-refrattario, in combinazione con prednisone o prednisolone	Sconto obbligatorio + Tetto di spesa per 12 mesi
4	Mifamurtide Mepact®	Osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti	Sconto obbligatorio + Tetto di spesa per 24 mesi
5	Thalidomide Thalidomide Celgene®	MM non trattato 1ª linea, in associazione a melfalan e a prednisone	Sconto obbligatorio
6	Ibritumomab Zevalin®	Linfoma non Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+, ricaduti o refrattari a rituximab	Tetto di spesa per 24 mesi
7	Brentuximab vedotin Adcetris®	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario in seguito a trapianto autologo Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario	Sconto obbligatorio progressivo in base al numero di cicli
8	Pertuzumab Perjeta®	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	Sconto obbligatorio per l'utilizzo di combinazione con trastuzumab

(relativi a 9 indicazioni) con Registro di Monitoraggio ma senza procedure di *share scheme*.

Nella **Tabella 15** sono riportati in dettaglio i farmaci in oncologia con procedura di *payment by results* (PbR – 30), di *cost share* (CS – 17) e di *risk share* (RS – 2); i farmaci sono 29 ma le procedure di *share scheme* sono 49, in rapporto alle indicazioni.

Nella **Tabella 16** sono riportati i 13 farmaci in oncologia che hanno ricevuto dal COMP (*Committee of Orphan Medicinal Products*) dell'EMA la designazione di farmaci orfani, per il trattamento di tumori rari, per la stessa indicazione

Tabella 15 Procedure di *share scheme*

Farmaci con PbR - CS – CR		
<i>Payment by results</i> (30)	<i>Cost share</i> (17)	<i>Risk share</i> (2)
Abiraterone acetato	Azacitidina (x 3 indicazioni)	Cetuximab
Axitinib RCC 2 ^a e 3 ^a linea	Bevacizumab (x 1 indicazione)	Panitumumab
Bevacizumab (x 6 indicazioni)	Bortezomib	
Cetuximab	Catumaxomab	
Dasatinib	Dasatinib	
Eribulina	Erlotinib (x 2 indicazioni)	
Everolimus (x 3 indicazioni)	Lenalidomide	
Gefitinib	Nilotinib	
Ipilimumab	Ofatumumab	
Lapatinib	Pazopanib	
Nilotinib	Sorafenib	
Panitumumab (x 2 indicazioni)	Sunitinib	
Pazopanib	Temsirolimus	
Pemetrexed	Vandetanib	
Plerixafor		
Sorafenib		
Temsirolimus		
Trabectedina (x 2 indicazioni)		
Trastuzumab		
Vemurafenib		
Vinflunina		

Tabella 16 Farmaci per tumori rari (orfani) con Registro di Monitoraggio: categoria tumori rari

N.	Principio attivo Brandname	Ditta	Designation date
1	Azacitidine Vidaza®	Celgene Europe Limited	29/11/2007
2	Brentuximab Adcetris®	Takeda Italia SPA	15/01/2009
3	Dasatinib Sprycel®	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	23/12/2005
4	Lenalidomide Revlimid®	Celgene Europe Limited	12/12/2003
			19/11/2007
			13/05/2011
			27/10/2011
5	Mifamurtide Mepact®	IDM Pharma S.A.	21/06/2004
6	Nelarabina Atriance®	GlaxosmithKline SPA	16/06/2005
7	Nilotinib Tasigna®	Novartis Europharm Ltd	22/05/2006
8	Ofatumumab Arzerra®	Glaxo Group Limited	07/11/2008
9	Plerixafor Mozobil®	Genzyme Europe B.V.	20/10/2004
10	Sorafenib Tosilato Nexavar®	Bayer Schering Pharma AG	29/07/2004
			11/04/2006
11	Talidomide Thalidomide Celgene®	Celgene Europe Limited	20/11/2001
12	Temsirolimus Torisel®	Pfizer Limited	06/04/2006
			06/11/2006
13	Trabectedina Yondelis®	PharmaMar S.A.	30/05/2001
			17/10/2003

sottoposta a monitoraggio o, come è nel caso di sorafenib, temsirolimus, trabectedina, brentuximab, per i quali sono state qualificate come orfane entrambe le indicazioni autorizzate.

Fa eccezione lenalidomide, che pur avendo ricevuto 4 designazioni orfane dal COMP (leucemia linfocitica cronica, linfoma a cellule β diffuse larghe, linfoma a cellule mantellate, mieloma multiplo refrattario), solo per il mieloma multiplo refrattario ha ottenuto dall'EMA la *marketing authorization* ed è rimborsata in Italia dal SSN.

2.3.4 La determinazione del follow-up per individuare i pazienti *non responders*

Uno degli elementi più critici nell'ambito delle procedure di *share scheme* è la determinazione del tempo di follow-up in cui va valutata dall'oncologo nel singolo paziente la condizione di *responder* o *non responder*.

Qualora il tempo di follow-up sia troppo breve viene incrementata la quota dei pazienti *responders*, se invece il tempo di follow-up è troppo prolungato diventa preponderante la quota dei pazienti *non responders*.

Il tempo di follow-up va definito per ogni singolo farmaco e l'AIFA fa riferimento alla curva di Kaplan-Meier, assumendo come tempo di follow-up il tempo della mPFS nel gruppo di controllo, che esprime l'effetto incrementale di PFS del nuovo farmaco rispetto al controllo.

Tale valore viene ponderato per la durata del trattamento, sulla base della curva di curva TTOT (*time to off-treatment*) della Kaplan-Meier.

Alcuni oncologi ritengono tuttavia che tale criterio non sia esente da critiche e che, in particolare, possa determinare un tempo di follow-up diverso dalle linee guida e dalla pratica clinica corrente.

Nota

Per tale motivo, a scopo di approfondimento e di proposta, al capitolo 3 paragrafo 3.2. (Quale timing per il follow-up?) viene formulata un'ipotesi che definisce il follow-up sulla base della prassi clinica corrente.

3. Le questioni aperte in oncologia

Roberto Labianca, Francesco Perrone, Paolo Pronzato

3.1 QUALE RISULTATO RIMBORSARE?

3.1.1 La qualità degli *endpoints* in oncologia

L'oncologia è sicuramente uno dei campi della medicina in cui la metodologia della ricerca clinica si è evoluta e ha visto sempre più crescere il suo peso, concettuale e pratico.

L'oncologo pratico deve conoscere la metodologia per comprendere la letteratura su cui basa le quotidiane decisioni terapeutiche.

Le agenzie regolatorie assumono decisioni su registrazione e rimborsabilità dei nuovi farmaci in base a criteri che vedono la metodologia applicata negli studi registrati al centro della valutazione.

Il significato e il valore degli *endpoints* rappresentano quindi materia di notevole interesse, declinabile da punti di vista diversi, come ad esempio quello del paziente o del medico o del ricercatore o delle agenzie regolatorie, per queste ultime con la duplice articolazione della registrazione e della rimborsabilità.

È del tutto chiaro che esistono *endpoints* di diversa qualità. Nel 1996, l'Associazione Americana di Oncologia Clinica (*American Society of Clinical Oncology* - ASCO) ha chiaramente distinto gli *endpoints* in due categorie:

- quelli che primariamente misurano l'attività del trattamento contro la malattia, vale a dire la risposta obietti-

va, la durata della risposta, il tempo alla progressione (che prevede di censurare l'osservazione per i pazienti deceduti senza progressione), la sopravvivenza libera da progressione (che valuta come eventi i decessi senza progressione), la sopravvivenza libera da malattia (dopo trattamento locoregionale ed eventuale terapia adiuvante, include i decessi come eventi e misura almeno parzialmente un diretto beneficio per il paziente);

- quelli che primariamente misurano un beneficio per il paziente vale a dire la sopravvivenza, la qualità della vita e la tossicità (1).

Ovviamente i due gruppi sono tra di loro interconnessi, nel senso che è ragionevole pensare che l'attività di un trattamento contro la malattia sia il mezzo attraverso cui il trattamento può produrre un beneficio per il paziente (prolungamento della sopravvivenza e miglioramento o minor peggioramento della qualità della vita) possibilmente con il minor costo in termini di tossicità. Tuttavia non si deve perdere di vista che l'attività contro la malattia (ad esempio in termini di risposta obiettiva) non necessariamente produce un beneficio per il paziente. La relazione tra *endpoints* di attività e di efficacia è frequentemente materia di studio per comprendere se i primi (misurabili piuttosto presto nella storia di un paziente oncologico) possano essere considerati come

biomarcatori utili per prevedere l'esito nei secondi (più tardivi) e con quale livello di probabilità e di efficienza (la cosiddetta *surrogacy*).

Tipicamente, gli *endpoints* di attività per i quali vi è interesse a validare il valore di surrogato in oncologia sono la risposta obiettiva, il tempo alla progressione e la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* – PFS) nella malattia metastatica e la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival* - DFS) nel caso di una terapia adiuvante; la sopravvivenza rappresenta il naturale obiettivo per la validazione degli *endpoints* potenziali surrogati.

Tuttavia la metodologia necessaria per validare in maniera affidabile un *endpoint* surrogato è molto complessa e si basa prima di tutto sui criteri puntualizzati nel 1989 da Ross Prentice (2).

Secondo questi criteri è necessario avere a disposizione diversi studi (ancor meglio delle metanalisi) in cui siano noti sia i dati di sopravvivenza sia quelli dell'*endpoint* surrogato e in cui si possa verificare che:

- il trattamento produce una differenza di sopravvivenza
- il trattamento produce una differenza nell'*endpoint* surrogato
- non vi è ulteriore effetto del trattamento sulla sopravvivenza dopo aver corretto per il suo effetto sull'*endpoint* surrogato.

Nei casi in cui i criteri di Prentice siano soddisfatti è poi possibile fare ulteriori approfondimenti definendo, ad esempio, il *surrogate threshold effect* vale a dire l'effetto minimo che è necessario dimostrare sull'*endpoint* surrogato per rendere molto probabile che si trovi una differenza significativa nella sopravvivenza (3).

È importante sottolineare che la sola dimostrazione di una correlazione significativa tra *endpoints* di attività e sopravvivenza non equivale a dimostrarne il valore come surrogato, in quanto la correlazione potrebbe essere significativa anche in assenza di una relazione causale tra i due *endpoints*, quella al contrario che si cerca di identificare grazie al criterio di Prentice sopra riportato.

È altresì importante sottolineare che la validazione è specifica per il contesto (fase della malattia, farmaco o classe farmacologica, tipologia di pazienti) in cui viene prodotta e non può essere generalizzata al di fuori di esso.

Tale ultima considerazione limita notevolmente l'utilità degli *endpoints* surrogati ai fini della dimostrazione definitiva dell'efficacia di un nuovo trattamento, tanto più quanto maggiore è il grado di innovatività del trattamento stesso.

Gli *endpoints* di efficacia misurati attraverso strumenti autocompilati dai pazienti (cosiddetti *patient reported outcomes* - PRO) e, in particolare, gli indicatori di qualità della vita meritano una considerazione a parte.

Se, infatti, non vi è dubbio che un trattamento che riesce a prolungare in maniera significativa la sopravvivenza ha un sicuro valore (salvo discutere della dimensione del beneficio – vedi oltre) e richiede di essere preso in considerazione dal medico nella discussione della pianificazione terapeutica con il paziente, è anche, purtroppo, vero che a tutt'oggi la maggior parte dei nuovi trattamenti non produce rilevanti vantaggi di sopravvivenza e molti farmaci (anche nelle categorie più innovative) si attestano su risultati simili o poco migliori rispetto ai precedenti trattamenti standard.

In questi casi non vi è dubbio che la qualità della vita possa o debba assumere un valore rilevante ai fini delle decisioni terapeutiche e regolatorie. Tuttavia, è un dato di fatto che la qualità di vita non è quasi mai considerata tra i motivi che conducono a decisioni regolatorie in oncologia (4).

3.1.2 La dimensione degli effetti

Nel 2009, due ricercatori italiani hanno avviato una discussione sul *Journal of Clinical Oncology* relativa alla dimensione del beneficio clinico ottenuto con i nuovi farmaci a bersaglio molecolare (5).

In particolare, rivedendo i dati degli studi che avevano portato negli anni immediatamente precedenti alla registrazione per l'uso in diversi tipi di tumore solido metastatico di vari nuovi farmaci di questo gruppo, Sobrero e Bruzzi hanno dimostrato che il beneficio mediano in termini di riduzione dell'*hazard ratio* di progressione o di morte era, rispettivamente, 0,57 e 0,73.

Tali valori relativi, corrispondevano a dei valori assoluti di 2,7 mesi di prolungamento della PFS e di 2 mesi di prolungamento della sopravvivenza. Soprattutto considerando che questi valori rappresentano la mediana di quelli riscontrati in letteratura, non si può non considerare che in molti casi il beneficio osservato era di dimensioni estremamente modeste, pur riconoscendo che un giudizio qualitativo sulle dimensioni può variare a seconda di diversi punti di vista.

Ad esempio, secondo i pochi dati presenti in letteratura, sembra che i pazienti accettino un trattamento contro il cancro anche in cambio di benefici piccoli (6); ma non si può escludere che le stime riportate in letteratura siano distorte dal grado di informazione veicolata ai pazienti e da questi compresa, in una materia e in una condizione psicologica tutt'altro che facile.

Inoltre, un piccolo beneficio può anche risultare utile alle aziende farmaceutiche nel caso in cui ad esso segua comunque una ampia commercializzazione del farmaco (ad esempio in condizioni nelle quali non esistono altri trattamenti utili).

Ma non vi è dubbio che, anche e soprattutto alla luce del loro costo crescente, i farmaci innovativi che producono

benefici di modesta entità rappresentano un rischio per la sostenibilità economica e quindi per la comunità.

Il problema è stato opportunamente recepito dall'ASCO che ha promosso un'iniziativa dal titolo *Clinically meaningful outcomes*.

Nel progetto sono coinvolte molte figure, quali ad esempio i pazienti e le loro associazioni, le agenzie regolatorie, gli oncologi, le aziende farmaceutiche.

Le prime raccomandazioni di quattro gruppi di lavoro di patologia sono state recentemente pubblicate (7).

La sopravvivenza è l'*endpoint* da tutti considerato rilevante per pazienti con tumore del pancreas, o tumore del polmone non microcitoma avanzato, o tumore della mammella triplo negativo, o tumore del colon già pretrattato con i farmaci noti.

Il prolungamento minimo di sopravvivenza che viene considerato rilevante è, purtroppo, spesso maggiore rispetto ai risultati ottenuti con i nuovi farmaci negli ultimi anni.

Una notevole enfasi nella pubblicazione è data al fatto che il raggiungimento di obiettivi apparentemente troppo ottimistici rispetto a quanto ottenuto negli ultimi anni di sperimentazione clinica deve necessariamente passare attraverso un potenziamento della ricerca sui *biomarkers*, puntando a selezionare meglio la popolazione di pazienti con cui sperimentare i nuovi farmaci.

3.1.3 Vantaggi e limiti dell'uso degli endpoints surrogati a fini registrativi

I principali *endpoints* utilizzabili a fini registrativi da parte di FDA e EMA sono riassunti nella [Tabella 17](#), basata sui due rispettivi documenti principali delle due agenzie sull'argomento:

- *la Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, emessa dall'FDA nel maggio 2007 e
- *la Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man* emessa nel dicembre 2012 dall'EMA.

Entrambe le agenzie concordano nel considerare la sopravvivenza (*overall survival* – OS) come la più indiscutibile misura diretta di beneficio per il paziente.

EMA richiede comunque che in caso di un vantaggio di sopravvivenza vi sia coerenza di vantaggio negli *endpoints* surrogati o di attività (come la PFS o la DFS) allo scopo di poter con chiarezza attribuire all'effetto antineoplastico del farmaco il beneficio in sopravvivenza; viene anche considerata la possibilità, recentemente esemplificata dalle terapie dirette ai *check-point* di regolazione della risposta immunitaria, che vi sia incoerenza tra OS e PFS/DFS ma, in questi casi viene richiesto che tale possibilità sia prospettata in anticipo nel protocollo e giustificata in base al meccanismo presunto d'azione, per evitare opportunistiche interpretazioni *post-hoc*.

Entrambe le agenzie concordano anche nel considerare i PRO come potenzialmente utili a fini regolatori, sia pure con varie precisazioni che ne limitano l'applicazione. Per quanto riguarda l'uso a fini regolatori degli *endpoints* basati sulla misurazione del tumore, FDA ed EMA sottolineano sia i vantaggi sia gli svantaggi.

Tra i primi, (i) la possibilità di portare a termine gli studi clinici più rapidamente e con una dimensione del campione minore grazie alla maggior frequenza di eventi rispetto agli studi che hanno la sopravvivenza come *endpoint* primario; e (ii) la garanzia che il risultato dello studio non sia condizionato o alterato dal *cross-over* (su cui EMA suggerisce che venga applicato solo quando siano stati ragionevolmente esclusi dei suoi possibili effetti negativi sulla OS) o dalle terapie successive.

Tuttavia, le due agenzie sono anche estremamente chiare nel rappresentare il limite concettuale (misure di attività contro il tumore e non di beneficio diretto) e, soprattutto, il rischio di errore insito in *endpoints* che dipendono per la loro misura dall'esecuzione e lettura di esami radiologici.

In particolare, l'EMA affronta nell'*appendice 1* alla *guideline* del 2012 il complesso problema metodologico della revisione in cieco degli esami radiologici utilizzati per definire la risposta o la progressione di malattia (si veda anche (8)).

3.1.4 Vantaggi e limiti dell'uso degli endpoints surrogati negli schemi di rimborsabilità condizionata

Mentre su vantaggi e limiti degli *endpoints* surrogati a fini regolatori esiste una nutrita letteratura oltre a documenti ufficiali delle principali agenzie regolatorie, non altrettanto si può dire sul ruolo degli stessi negli schemi di rimborsabilità condizionata.

In linea di principio, se risparmiare tempo nella sperimentazione clinica attraverso l'uso di *endpoints* verificabili in un tempo medio-breve rappresenta un vantaggio che si paga con la debolezza delle evidenze scientifiche prodotte a seguito di un abuso di *endpoints* surrogati, nel caso degli schemi di rimborsabilità condizionata l'uso degli *endpoints* surrogati è meno problematico, poiché si realizza a valle della decisione regolatoria e non mina né rimette in discussione la valutazione di valore del farmaco data al momento di essa.

Inoltre, è del tutto chiaro che se si vuole in qualsiasi modo condizionare la rimborsabilità di un farmaco al suo reale effetto nella pratica clinica non vi è altra strada che affidarsi alle misure di attività del farmaco contro la malattia, visto che fortunatamente per la maggioranza dei tumori esiste più di una linea/opzione di trattamento e la sopravvivenza media attesa è sufficientemente lunga da renderla non utilizzabile come indicatore unico di utilità di una terapia.

Tabella 17 Riassunto delle caratteristiche operative, dei vantaggi e degli svantaggi degli endpoints utilizzabili a fini registrativi da FDA e EMA

Endpoint	Disegno di studio		Vantaggi	Svantaggi	Valutazione regolatoria	
	Obbligatorio	Raccomandato			FDA (2007)	EMA (2012)
OS	Confronto randomizzato		Misura diretta di beneficio Facile da misurare Precisa Non richiede studi in cieco	Richiede: - studi ampi - tempi lunghi Condizionato da: - cross-over - terapie sequenziali, - sopravvivenza post-progressione - PPS - mortalità non causata dal cancro	Utile per <i>regular approval</i>	Il più convincente endpoint per la registrazione Se l'endpoint primario è PFS/DFS è opportuno che l'analisi secondaria di OS possa escludere un danno
PRO	Confronto randomizzato	Cieco Strumenti validati	Misura diretta di beneficio	A rischio di bias per: - dati mancanti - confronti multipli - effetto placebo (se manca il cieco) Difficile interpretazione della dimensione degli effetti	Utile per <i>regular approval</i> Rischio di confusione tra sintomi ed effetti collaterali Attenzione nel caso di indicatori combinati	Potenzialmente utile per registrazione - in tumori avanzati se legato all'attività antitumorale
DFS dopo trattamento loco-regionale e/o adiuvante	Confronto randomizzato	Cieco Revisione radiologica indipendente	Parziale misura di diretto beneficio Richiede: - studi non troppo ampi - tempi meno lunghi che con la sopravvivenza	Validità della <i>surrogacy</i> raramente dimostrata A rischio di bias per: - modalità di valutazione - tempi di valutazione	Accettato come <i>surrogate</i> per <i>accelerated approval</i> o <i>regular approval</i> (considerando anche dimensioni e durata dell'effetto e alternative terapeutiche)	Utile per registrazione Se endpoint primario è OS ci si aspetta un risultato coerente nella DFS (se così non è, va esplicitato a priori)
PFS o TTP in malattia avanzata o metastatica	Confronto randomizzato	Cieco Revisione radiologica indipendente	Richiede: studi non troppo ampi, tempi meno lunghi. Non è condizionato dal cross-over o dalle terapie successive	Misura di attività contro la malattia Validità della <i>surrogacy</i> raramente dimostrata A rischio di bias per: - modalità di valutazione - tempi di valutazione - dati mancanti	Accettato come <i>surrogate</i> per <i>accelerated approval</i> o <i>regular approval</i> (considerando anche dimensioni e durata dell'effetto e alternative terapeutiche) PFS preferito a TTP	PFS (ma non TTP) utile per registrazione Se endpoint primario è OS ci si aspetta un risultato coerente nella PFS (se così non è, va esplicitato a priori) TTP raramente utile per registrazione
Tasso di risposte obiettive in malattia avanzata		Confronto randomizzato (ma studi a braccio singolo sono possibili) Cieco (se randomizzato) Revisione radiologica indipendente	Richiede: - studi piccoli - tempi brevi Non è condizionato dal cross-over o dalle terapie successive	Misura di attività contro la malattia Validità della <i>surrogacy</i> raramente dimostrata A rischio di bias per: - modalità di valutazione - tempi di valutazione	Accettato come <i>surrogate</i> per <i>accelerated approval</i> o <i>regular approval</i> (considerando anche dimensioni e durata dell'effetto e alternative terapeutiche)	Non considerato tra endpoints opportuni per studi di efficacia (raccomandato come segnale di attività per studi esplorativi di fase II)

OS: sopravvivenza globale (overall survival); PRO: qualità di vita o sintomi (patient reported outcomes); DFS: sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival); PFS: sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival); TTP: tempo alla progressione (time to progression)

Pertanto, inevitabilmente, si è portati a utilizzare indicatori che rappresentano declinazioni varie dello stesso fenomeno, vale a dire la valutazione tramite esami radiologici e clinici dell'effetto di un trattamento sulle dimensioni di un tumore o sul quadro clinico a breve termine. I vantaggi di questo fenomeno sono vari.

Primo, il sistema si basa su una pratica (la valutazione della risposta) ampiamente nota agli oncologi, abituati da sempre a metterla in atto quando si debba decidere se continuare un trattamento oppure no.

Secondo, il sistema è obiettivo perché basato il più delle volte sull'esito di esami strumentali.

Terzo, il sistema si presta a essere applicato in maniera ripetuta, a intervalli di tempo predefiniti, il che permette di modulare nel tempo la relazione tra attività del farmaco e rimborsabilità. Ovviamente esistono degli svantaggi, che nella **Tabella 18** sono riportati in modo speculare rispetto ai vantaggi.

Sostanzialmente gli svantaggi ruotano intorno ai limiti tecnologici e di affidabilità degli esami radiologici e intorno all'opportunità dei tempi di applicazione degli stessi, poiché si potrebbe creare un conflitto tra quanto è strettamente necessario per una buona gestione clinica del paziente e quanto potrebbe, invece, essere richiesto ai fini della rimborsabilità, campo in cui si aggiungono agli interessi del paziente anche gli interessi economici di chi vende il farmaco e della comunità che ne sostiene il costo.

Esistono diverse opzioni qualitative di definizione di un esito utile ai fini della rimborsabilità.

La più semplice e intuitiva sarebbe quella di valutare come esito positivo il caso di un paziente che a seguito

di un trattamento ottenga una risposta obiettiva (codificata secondo una scala accettata come RECIST), vale a dire una riduzione delle dimensioni delle masse tumorali che, in linea di principio, viene considerata come misura diretta dell'attività del farmaco contro la malattia.

Tuttavia, se ci si limitasse a considerare la risposta obiettiva completa o parziale come segnale di utilità di un trattamento si creerebbe una incoerenza con i casi molto frequenti in cui nella pratica clinica un trattamento viene continuato anche solo in presenza di stabilizzazione di malattia; tale caso è tanto più frequente quanto più precoce è la valutazione, per vari motivi:

- se anche l'effetto farmacologico (ad esempio l'interruzione della crescita tumorale) intervenisse piuttosto presto è comprensibile che ci voglia del tempo affinché esso si traduca in una riduzione delle dimensioni di una lesione tumorale;
- in molti casi, una stabilizzazione di malattia si può accompagnare a una riduzione dei sintomi e configurare quindi un effetto globalmente positivo per il paziente;
- in altri casi si tende ad accontentarsi di una stabilizzazione di malattia anche per la mancanza di alternative terapeutiche più efficaci.

Per questi motivi, sembra più ragionevole utilizzare l'assenza di progressione come indicatore utile ai fini della rimborsabilità; tale approccio, infatti, è molto coerente con la pratica clinica oncologica che prevede sempre di interrompere un trattamento in caso di progressione obiettiva; l'unica eccezione a questo principio, di recente proposizione e che ancora necessita di una validazione, riguarda le terapie immunologiche nel trattamento del melanoma cutaneo.

Tabella 18 Uso di *endpoints* surrogati per la rimborsabilità: vantaggi e svantaggi

Vantaggi	Svantaggi
La valutazione della risposta è una pratica di comune uso tra gli oncologi, per decidere sull'opportunità di proseguire o meno un trattamento antineoplastico	È necessario garantire l'uniformità dei criteri adottati per la valutazione della risposta in ordine a: - tempistica - tipologia di esami - scala di codifica (es. RECIST vs WHO)
La valutazione della risposta è nella maggioranza dei casi basata su esami strumentali e, quindi, obiettiva	La qualità di esecuzione e la lettura degli esami strumentali possono essere fallaci, particolarmente in condizioni di pratica clinica non controllata quanto la sperimentazione
La valutazione della risposta è ripetibile a intervalli predefiniti	Esiste il rischio che gli schemi di valutazione richiesti ai fini della rimborsabilità possano essere diversi o eccessivi per tipologia e tempistica rispetto a quelli che potrebbero essere sufficienti ai fini di una ragionevole gestione clinica del paziente

3.2 QUALE TIMING PER IL FOLLOW-UP?

In questa ottica diventa notevolmente importante discutere le possibilità di definizione del tempo a cui è opportuno condurre controlli di follow-up per valutare l'eventuale progressione di malattia ai fini dell'interruzione del trattamento e della definizione della rimborsabilità o meno del trattamento effettuato.

Da un punto di vista teorico sono possibili due approcci. Il primo si basa sulla considerazione che per chiudere un accordo negoziale in cui la rimborsabilità sia legata al beneficio nella pratica clinica, è necessario che i contraenti possano a priori avere una stima di quanti saranno percentualmente i casi nei quali ci sarà un successo terapeutico che porti il servizio sanitario a sostenere la spesa e in quanti, al contrario, ci sarà un fallimento che ricadrà sull'azienda farmaceutica.

In questa ottica, bisogna considerare che al momento della negoziazione le informazioni disponibili per l'efficacia di un nuovo farmaco derivano dal dossier registrativo che molto spesso contiene un solo studio clinico.

Pertanto, vi può essere la tendenza a definire il *timing* dei controlli di follow-up similmente a quelli applicati nello studio clinico.

Il secondo approccio prevede, invece, di legare il *timing* del follow-up ai fini della rimborsabilità alle procedure comunemente applicate nella pratica clinica, indipendentemente da quelle applicate negli studi regolatori.

In linea di massima, la pratica clinica prevede controlli più rilassati nel tempo (ad esempio trimestrali) rispetto alle sperimentazioni regolatorie, particolarmente quelle dove l'*endpoint* primario è la PFS, poiché in quest'ultimo caso effettuare ristadiazioni molto frequenti (ad esempio ogni 6–8 settimane) è essenziale per cogliere differenze piccole. Se il *timing* delle procedure di *restaging* nello studio regolatorio corrisponde a quello comunemente previsto nella pratica clinica non esiste evidentemente alcun problema. Ma laddove il *timing* usato nella sperimentazione dovesse essere diverso (intervalli più brevi) da quello della comune pratica clinica, sembra del tutto ragionevole che le procedure di rimborso vengano condizionate secondo la cadenza di controlli comunemente previsti nella pratica clinica.

Un siffatto approccio è di più facile applicazione, poiché i medici non devono cambiare il proprio modo di agire ed è rispettoso dei principi generali di terapia oncologica, che è opportuno salvaguardare a meno che fondate ragioni scientifiche suggeriscano di modificarli.

Oltretutto, poiché la pratica clinica prevede prevalentemente meno ristadiazioni rispetto agli studi regolatori, far prevalere le sue regole serve anche a evitare un sovraccarico di esami con costi umani ed economici che non sarebbero giustificati.

In Italia, negli ultimi anni vi sono stati numerosi accordi negoziali che hanno condizionato la rimborsabilità dei nuovi farmaci alla verifica dell'assenza di progressione a un tempo prestabilito.

Tale tempo è sempre stato unico per singolo farmaco ma tra i vari farmaci varia tra 1,5 e 8 mesi (Figura 17) ponendo un problema di eterogeneità nei meccanismi decisionali non chiaramente motivata su base scientifica. Ad esempio, non sembra univoca la correlazione di tale tempo con l'*outcome* osservato nella curva di PFS (disegnata in genere con il metodo di Kaplan-Meier), almeno se si confronta il tempo scelto per la rimborsabilità con le mediane di PFS osservate nel braccio sperimentale e di controllo e con la loro differenza.

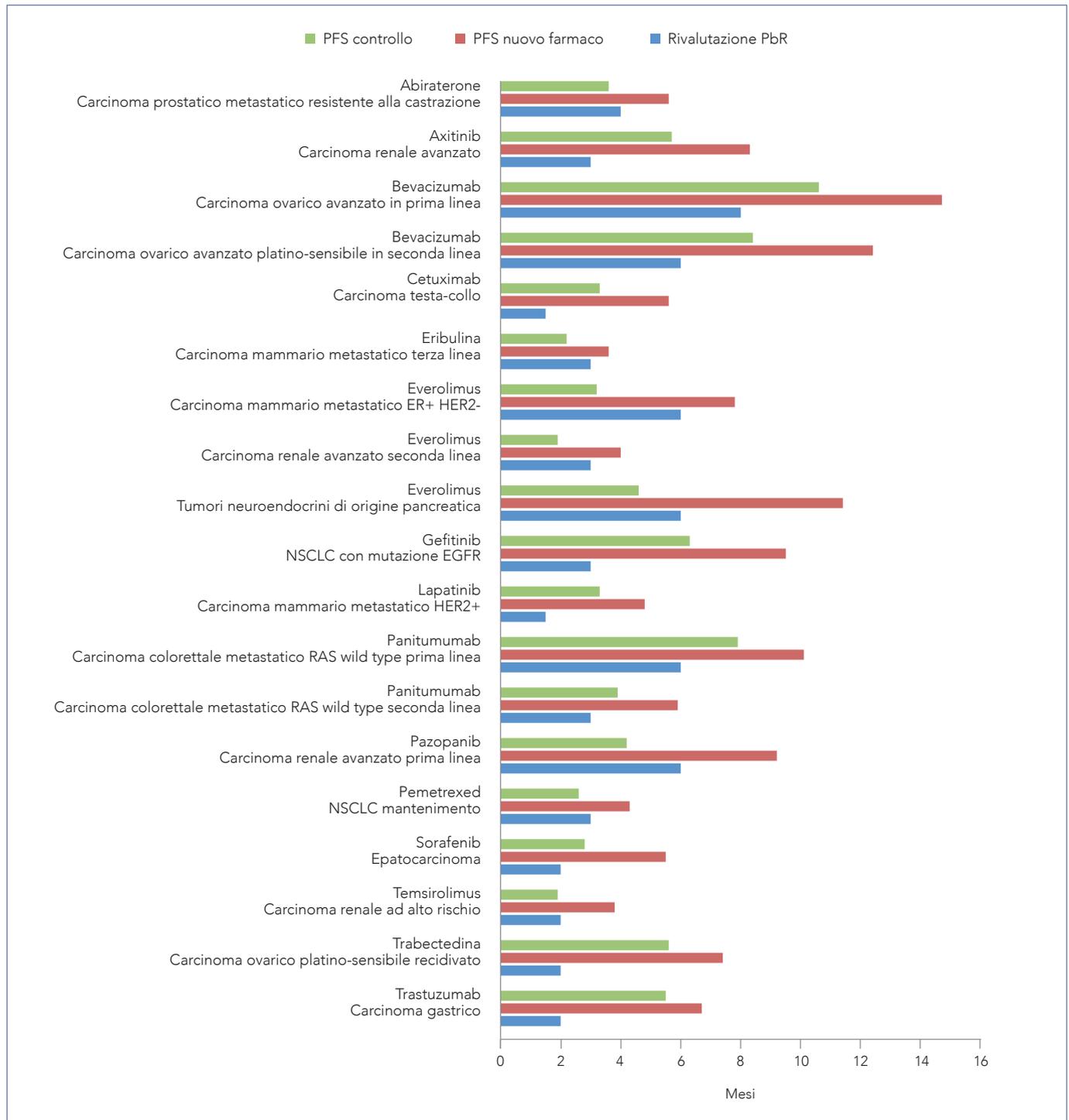
In linea di principio, si può considerare che il vantaggio derivante dal nuovo farmaco nello studio registrativo sia rappresentato dalla differenza tra le aree sottese alle curve di PFS del braccio sperimentale e di controllo, pur con i limiti derivanti dalla frequenza di ristadiazione prevista nello studio stesso.

Una valutazione di tale differenza non è, comunque, mai disponibile e non sarebbe pratico definire un sistema di rimborsabilità sulla base di una variabile quasi mai misurata negli studi regolatori. Altresì, non sono quasi mai disponibili (se non su specifica richiesta) i dati sulla durata effettiva dei trattamenti, che soprattutto per i farmaci che prevedono una assunzione continuativa (es. terapie orali con nuovi farmaci *target-based*) può assumere un valore altamente variabile in base al tempo alla progressione e alla tollerabilità del farmaco stesso.

Per questo motivo, definire *timing* di follow-up ai fini degli accordi negoziali sulla base dei dati sulla durata del trattamento (sperimentale o di controllo) nello studio registrativo risulta un metodo poco trasparente in quanto basato su informazioni non disponibili al di fuori dell'azienda farmaceutica ed, eventualmente, dell'agenzia regolatoria. Un superamento di tali problemi potrebbe derivare dall'applicazione di uno schema predefinito e progressivo di *pay-back* percentuale dei fallimenti ai vari momenti in cui (almeno durante il primo anno di terapia) si prevede di effettuare una rivalutazione della malattia secondo la normale pratica clinica.

Ad esempio, se la pratica clinica prevede che nel trattamento di prima linea di un tumore della mammella metastatico si rivaluti l'estensione di malattia ogni 3 mesi, una ipotesi di *pay-back* percentuale progressivo potrebbe prevedere un *pay-back* del 100% per i casi in progressione dopo 3 mesi, del 66% per quelli in progressione dopo 6 e del 33% per quelli in progressione dopo 9.

Sebbene sembri a prima vista più complessa dell'attuale sistema (valutazione sì/no a un unico tempo deciso in fase di negoziazione), una strategia di questo tipo porterebbe numerosi vantaggi:

Figura 17 Tempi per la ristadiatione nelle procedure di *payment-by-result* e stime di PFS

- si definirebbe a priori, indipendentemente dal farmaco, quali sono le regole della pratica clinica da applicare allo stesso tempo per garantire il buon trattamento dei pazienti e l'applicazione delle pro-

cedure di rimborso condizionato, evitando potenziali conflitti ed eventuali eccessi diagnostici con incontrollabili effetti in termini di costo umano ed economico;

- si riconoscerebbe il fatto che il valore di un farmaco nel singolo paziente non è un effetto tutto/nulla ma piuttosto può oscillare da nessun beneficio a un beneficio di durata variabile;
- si darebbe maggior senso alla strategia di *payment for result* come reale strumento di rimborsabilità *value-based*;
- si semplificherebbero le negoziazioni;
- si semplificherebbero, infine, anche gli aspetti operativi dei registri, poiché è prevedibile che 2–3 schemi predefiniti di *pay-back* percentuale potrebbero ragionevolmente coprire oltre il 90% della pratica clinica terapeutica nel caso dei tumori solidi avanzati o metastatici.

Il riconoscimento automatico dei fallimenti terapeutici nel tempo (per progressione o decesso o per interruzione del trattamento legato a tossicità) da parte del sistema di gestione del registro dei farmaci sottoposti a monitoraggio può portare al calcolo automatico delle confezioni consumate e del relativo costo e facilitare da parte della farmacia ospedaliera l'emissione delle note di credito nei confronti dell'azienda farmaceutica che, a sua volta, può in trasparenza verificare la procedura.

Una simulazione di tale strategia può essere proposta per farmaci per i quali sia ragionevole una frequenza di ristadiamento trimestrale (ad esempio le nuove molecole utilizzate nel melanoma metastatico con mutazione di BRAF) o bimestrale (ad esempio trastuzumab nel carcinoma gastrico).

Per entrambi i farmaci è previsto un PbR con *timing* del follow-up alla prima rivalutazione strumentale, dopo tre mesi per gli inibitori BRAF e dopo due mesi per trastuzumab.

L'applicazione di uno schema di *pay-back* percentuale progressivo (ad es.: 100, 67 e 33% di *pay-back* per i fallimenti alla prima, seconda e terza ristadiamento, rispettivamente) porterebbe per il SSN a un ulteriore risparmio, oscillante tra il 20 e il 35% di quanto rimane a carico del SSN oggi con la definizione di un *timing* unico per definire il successo ai fini della rimborsabilità.

3.3 COME GESTIRE LE ESTENSIONI DI INDICAZIONI E LE TARGET THERAPY COMBO?

Ulteriori problemi sono posti alle agenzie regolatorie nel caso in cui si debba discutere la rimborsabilità di un farmaco non nuovo ma per il quale è stata registrata una estensione di indicazione o nel caso in cui un nuovo farmaco si vada a combinare con altri trattamenti già precedentemente disponibili.

Nel primo caso, il problema maggiore è posto dal fatto che uno stesso farmaco può avere un profilo di efficacia notevolmente diverso nelle diverse indicazioni registrate. Una condizione di questo tipo rende particolarmente utile un sistema di rimborsabilità basato sul riscontro dell'attività nel singolo caso, poiché in questo modo si può avere una procedura uguale per tutte le indicazioni ma l'effetto economico della procedura varierà a seconda del profilo reale di efficacia, risultando il trattamento meno oneroso per lo stato nel caso delle indicazioni in cui il farmaco è meno efficace.

Nel secondo caso, la gestione della rimborsabilità condizionata all'attività diventa più complicata a causa della confusione che deriva dall'associazione del nuovo farmaco con altri a loro volta attivi contro la malattia.

In casi come questi, procedure di rimborsabilità basate sulla dimensione del beneficio dimostrata nello studio registrativo ma indipendenti dalla valutazione dell'attività nel singolo paziente (es. *cost-sharing*), potrebbero essere più opportune.

Bibliografia cap. 3

1. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1996; 14: 671–679.
2. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. Stat Med 1989; 8: 431–440.
3. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: A re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. Lancet Oncol 2013; 14: 619–626.
4. Gnanasakthy A, Mordin M, Clark M, et al. A review of patient-reported outcome labels in the United States: 2006 to 2010. Value Health 2012; 15: 437–442.
5. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. J Clin Oncol 2009; 27: 5868–5873.
6. Simes RJ, Coates AS. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: How much benefit is needed? J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 146–152.
7. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol 2014; 32: 1277–1280.
8. Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, et al. Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: Important design element or unnecessary expense? J Clin Oncol 2008; 26: 3791–3796.

4. Nuovi farmaci in oncologia: le pipelines

Paolo Pronzato

4.1 NUOVI FARMACI IN FASE DI SVILUPPO

Il successo di svariati agenti a bersaglio molecolare, cioè diretti verso specifiche alterazioni della cellula neoplastica o del microambiente tumorale, sta spingendo la ricerca farmacologica allo sviluppo di molti nuovi composti. È indubbio che questa stagione sia stata inaugurata dalle maggiori conoscenze sulla biologia della trasformazione e della crescita neoplastica (1); d'altro canto è oggi evidente come l'eterogeneità intratumorale e l'instabilità genetica rappresentino limiti importanti per gli approcci terapeutici mirati.

Appaiono di particolare rilievo in questo contesto gli studi sull'evoluzione tumorale selettiva (*branched tumor evolution*), sul ruolo e le caratteristiche delle cellule staminali tumorali, sulla presenza di mutazioni capaci di comportare cambiamenti fenotipici particolarmente vantaggiosi per la crescita tumorale (*driver mutations*), sul ruolo del microambiente come controparte attiva delle cellule tumorali.

Per il presente documento è utile illustrare come l'armamentario dei farmaci antineoplastici si sia andato arricchendo negli ultimi anni (Tabella 19) e molti altri prodotti siano già ora sotto esame per l'approvazione da parte degli Enti Regolatori (Tabella 20). Dall'esame della Tabella 19 si può facilmente verificare come:

- si sia ridotto il numero dei chemioterapici antiproliferativi a favore di farmaci a bersaglio molecolare;
- per molti dei farmaci le indicazioni siano molteplici (frutto di una graduale estensione);
- per alcuni l'indicazione riguarda neoplasie a elevata incidenza; inoltre il numero delle molecole in sviluppo è al momento impressionante (2, 3) e ci si deve attendere per i prossimi anni un'ondata di nuovi farmaci per le varie neoplasie.

Ciò tenuto conto anche del fatto che le migliorate strategie di sviluppo in pazienti selezionati per l'ottenimento di una risposta favorevole (anziché in grandi popolazioni poco caratterizzate) può comportare che si arrivi più rapidamente a un risultato definitivo nella popolazione target (si consideri a questo proposito anche i casi definiti come *orphan drugs* in Tabella 20).

Va tuttavia sottolineato il fatto che vi sono casi di farmaci in oncologia con più indicazioni "orfane" per il trattamento di tumori rari che finiscono per avere quote di mercato molto rilevanti, per cui la condizione di *orphan drug* va valutata complessivamente e non per singola indicazione orfana.

La più recente ondata di nuovi farmaci in oncologia è caratterizzata dall'applicazione - nelle varie fasi della ricerca e poi nella pratica clinica - dei principi della *personalized medicine*; sulla base di caratteristiche biomolecolari

Tabella 19 Elenco dei documenti EPAR corrispondenti a medicinali umani antineoplastici, pubblicati dall'EMA al 15.4.2014

Farmaco	Sostanza attiva	Indicazioni principali (sintesi)	Autorizzazione
Abraxane®	paclitaxel	Carcinoma mammario (1)	11/01/2008
Adcetris®	brentuximab	Linfoma di Hodgkin, linfoma anaplastico (2)	25/10/2012
Afinitor®	everolimus	Carcinoma mammario, RCC, NET pancreatico (1)	03/08/2009
Alimta®	pemetrexed	NSCLC, mesotelioma (1)	20/09/2004
Arzerra®	ofatumumab	CLL (2)	19/04/2010
Atriance®	nelarabina	T-ALL, T-LBL (2)	22/08/2007
Avastin®	bevacizumab	Carcinoma mammario, CRC, RCC, carcinoma ovarico (1)	12/01/2005
Beromum®	tanosermin	Sarcomi	13/04/1999
Bosulif®	bosutinib	CML (2)	27/03/2013
Caelyx®	doxorubicina	Carcinoma mammario, carcinoma ovarico, mieloma, sarcoma di Kaposi (1)	21/06/1996
Caprelsa®	vandetanib	Carcinoma midollare della tiroide	17/02/2012
Ceplene®	istamina	AML	7/10/2008
Erbix®	cetuximab	CRC, carcinoma testa-collo (1)	29/06/2004
Erivedge®	vismodegib	Carcinoma basocellulare	12/07/2013
Evoltra®	clofarabina	ALL (2)	29/5/2006
Fareston®	toremifene	Carcinoma mammario	14/02/1996
Faslodex®	fulvestrant	Carcinoma mammario	10/03/2004
Firmagon®	degarelix	Carcinoma prostatico	17/02/2009
Foscanl®	temoporfirina	Carcinomi testa-collo	24/10/2001
Giotrif®	afatinib	NSCLC	25/09/2013
Glivec®	imatinib	CML, GIST (1)	7/11/2001
Halaven®	eribulina	Carcinoma mammario	17/03/2011
Herceptin®	trastuzumab	Carcinoma mammario, carcinoma gastrico (1)	28/08/2000
Hycamtin®	topotecan	Carcinoma ovarico, SCLC, carcinoma della cervice uterina (1)	12/11/1996
Iclusig®	ponatinib	CML (2)	1/7/2013
Imnovid®	pomalidomide	Mieloma	5/8/2013
Inlyta®	axitinib	RCC	3/9/2012
Iressa®	gefitinib	NSCLC	24/06/2009
Javlor®	vinflunina	UTCC	21/9/2009
Jevtana®	cabazitaxel	Carcinoma della prostata	17/03/2011
Kadcyla®	trastuzumab emtansine	Carcinoma mammario	15/11/2013
Litak®	cladrinina	Hairy cell leukemia	14/4/2004
Lysodren®	mitotane	Carcinoma cortico-surrenalico (2)	28/4/2004
MabCampath®	alemtuzumab	CLL	6/7/2001
MabThera®	rituximab	Linfomi	2/6/1998
Myocet®	doxorubicina	Carcinoma mammario	13/07/2000
Nexavar®	sorafenib	RCC, epatocarcinoma (1) (2)	19/7/2006

Farmaco	Sostanza attiva	Indicazioni principali (sintesi)	Autorizzazione
Perjeta®	pertuzumab	Carcinoma mammario	4/3/2013
Pixuvri®	pixantrone	NHL	10/5/2012
Provenge®	vaccino + GMCSF	Carcinoma prostatico	06/09/2013
Removab®	catumaxomab	Ascite neoplastica	20/4/2009
Revlimid®	lenalidomide	Mieloma (2)	14/6/2007
Sprycell®	dasatinib	CML	20/11/2006
Stivarga®	regorafenib	CRC (2)	26/8/2013
Sutent®	sunitinib	GIST, RCC, pNET (1)	19/7/2006
Tafinlar®	dabrafenib	Melanoma	26/8/2013
Tarceva®	erlotinib	NSCLC, carcinoma del pancreas (1)	19/09/2005
Targretin®	bexarotene	Linfoma a cellule T	29/3/2001
Tasigna®	nilotinib	CML	19/11/2007
Taxotere®	docetaxel	Carcinoma mammario, carcinoma dello stomaco, carcinoma prostatico, NSCLC, carcinomi testa-collo (1)	27/11/1995
Temodal®	temozolomide	GBM, glioma, astrocitoma anaplastico	26/01/1999
Teysuno®	tegafur/gimeracil/oteracil	Carcinoma dello stomaco	14/03/2011
Thalidomide®	talidomide	Mieloma (2)	16/4/2008
Torisel®	temsirolimus	RCC, linfoma mantellare (1) (2)	19/11/2007
Trisenox®	arsenico	Leucemia promielocitica	5/3/2002
Tyverb®	lapatinib	Carcinoma mammario	10/06/2008
Vectibix®	panitumumab	CRC	03/12/2007
velcade®	bortezomib	Mieloma	26/4/2004
Vidaza®	azacidina	CMML, AML	17/12/2008
Votrient®	pazopanib	RCC, sarcomi (1) (2)	14/06/2010
Xalkori®	crizotinib	NSCLC	23/10/2012
Xaluprine®	6-mercaptopurina	ALL (2)	9/3/2012
Xeloda®	capecitabina	Carcinoma mammario, CRC, carcinoma dello stomaco (1)	02/02/2001
Xofigo®	radium Ra223	Carcinoma prostatico	13/11/2013
Xtandi®	enzalutamide	Carcinoma prostatico	21/06/2013
Yervoy®	ipilimumab	Melanoma	13/7/2011
Yondelis®	trabectedina	Carcinoma ovarico, sarcomi (1)	17/09/2007
Zaltrap®	aflibercept	CRC	01/02/2013
Zelboraf®	vemurafenib	Melanoma	17/2/2013
Zevalin®	inritumomab	NHL	16/1/2004
Zytiga®	abiraterone acetato	Carcinoma prostatico	05/09/2011

(1) Casi in cui vi è stato un sostanziale ampliamento delle indicazioni rispetto a quella iniziale, (2) Farmaco definito come orfano. Nella presente tabella sono stati esclusi i farmaci di supporto, i farmaci biosimilari e generici e i farmaci per cui l'esito è stato di non autorizzazione; per questi i dati sono comunque disponibili in rete (fonte: <http://www.ema.europa.eu/ema>). ALL: leucemia linfoblastica acuta; AML: leucemia mieloide acuta; CML: leucemia mieloide cronica; CLL: leucemia linfatica cronica; CMML: leucemia mielomonocitica; CRC: carcinoma coloretale; NHL: linfoma non Hodgkin; NSCLC: carcinoma polmonare non a piccole cellule; GIST: tumore stromale gastrointestinale; GBM: glioblastoma multiforme; NET: tumore neuroendocrino; RCC: carcinoma renale. EPAR (European Public Assessment Report)

Tabella 20 Nuovi farmaci di interesse oncologico in corso di valutazione da parte del CMPH dell'EMA

Nome del prodotto	Nome internazionale/ Nome comune	Note
-	Idelalisib	Inibitore di PI3K; in studio nella CLL
-	Nintedanib	Anti VEGFR e FGFR
Unituxin®	Dinutuximab (1)	Anti GD2; in studio nel neuroblastoma
Imbruvica®	Ibrutinib (1)	CLL
Gazyva®	Obinutuzumab (1)	CLL
Olaparib®	Olaparib (1)	Carcinoma ovarico in BRCA1/BRCA2
Spectrila®	Recombinant l-asparaginase	ALL
Sylvant®	Siltuximab	Malattia di Castelman
Vynfinit®	Vintafolide	Carcinoma ovarico platino-resistente

(1) Inseriti nella tabella Orphan Drugs. CMPH: Committee for Medicinal products for Human Use; CLL: leucemia linfatica cronica; ALL: leucemia linfatica acuta. Documento del marzo 2014 (www.ema.europa.eu).

della neoplasia viene adottato un trattamento personalizzato (*tailored therapy*); successi e limiti di questo approccio sono ora evidenti in molti campi dell'oncologia: carcinoma mammario (HER2), carcinoma polmonare (EGFR) e carcinoma coloretale (KRAS) ne sono esempi di grande importanza.

Più recentemente è stato coniato il termine di *precision medicine*, per illustrare come ulteriori progressi possano essere ottenuti con una ancor più approfondita conoscenza molecolare del tumore (e dell'ospite), grazie a tecnologie di genomica oncologica più specifiche. Il processo passa attraverso l'individuazione delle specifiche alterazioni geniche rilevanti per la crescita neoplastica, che diventano quindi teorici bersagli di farmaci specifici (*druggability*) (4).

La complessità del cancro e in particolare dei tumori solidi a più elevata incidenza rende difficile il successo anche per i più moderni approcci personalizzati.

Concorre a questa complessità, in primo luogo, l'eterogeneità genomica delle cellule neoplastiche, sia a un dato momento, sia nelle varie fasi di sviluppo tumorale: la popolazione cellulare neoplastica è eterogenea già precocemente e le indagini molecolari individuano solo la popolazione prevalente, mentre l'evoluzione del tumore si realizza - spontaneamente o sotto la pressione selettiva dei trattamenti - con cloni inizialmente minoritari (6).

Inoltre, le *cancer stem cells* possono essere rilevanti per la ricrescita dopo una eradicazione solo apparente, ma sono difficili da individuare e caratterizzare (7). Ancora, può essere determinante la variabilità nella risposta dell'ospite in termini di risposta immune o altro (8).

Infine - e forse più importante di ogni altro fatto - le svariate alterazioni genomiche realizzano nella cellula neoplastica un *network* di alterazioni fenotipiche, che supera il blocco di singoli passaggi (sovraespressione costituzionale di passaggi a valle, attivazione di *pathways* alternative, attivazione di meccanismi di *feed-back*, ecc.) e vanifica, soprattutto nel lungo periodo, l'applicazione di farmaci a bersaglio singolo.

Il caso di imatinib nel trattamento della leucemia mieloide cronica è sotto questo aspetto emblematico, in quanto la resistenza può insorgere per mutazioni di BCR-ABL che ne impediscono il legame, o anche per amplificazione di BCR-ABL, o anche per sovraespressione della proteina MDR1 (*P-glycoprotein*), o infine per l'attivazione di *pathways* alternative (WNT-NFAT o TGFβ-FOXO).

Questi meccanismi di resistenza si riscontrano sostanzialmente per tutti gli inibitori tirosin-chinasici.

Anche per gli anticorpi monoclonali si può sviluppare resistenza: si pensi al trastuzumab e ai molti e diversi meccanismi individuati: anticorpi anti-trastuzumab, mascheramento dell'epitopo da parte di mucine, attivazione *down-stream* di PI3K-AKT, attivazione di *pathways* parallele (IF1-R, ER, MET, ecc).

Ai fini del superamento della resistenza a questi agenti, l'inibizione verticale di *pathways* rilevanti o l'inibizione orizzontale di più *pathways* parallele, operate con farmaci multi-target o farmaci complementari, può rappresentare un campo di grande interesse (8).

Ne sono esempi la combinazione di dabrafenib e trametinib nel melanoma; la combinazione di erlotinib e sorafenib o tivantinib (un inibitore di MET) nel carcinoma polmonare non a piccole cellule.

È comunque chiaro che l'approccio con molti dei farmaci innovativi può essere assai importante anche in termini di beneficio clinico, ma non risolutivo almeno nei tumori solidi dove sussiste un ampio numero di alterazioni geniche.

Approcci estremamente innovativi hanno guardato alla possibilità di ottenere la caratterizzazione genomica di ogni singolo tumore per applicare in ogni singolo caso la molecola corrispondente alla alterazione riscontrata: questo approccio è oggi fattibile grazie all'applicazione di metodiche di indagine genomiche più largamente disponibili: *Next Generation Sequencing* e *Next Next Generation Sequencing (Single Cell, Single Molecule)*; tuttavia, l'applicazione di farmaci mirati alla singola situazione risulta in vantaggi ancora una volta limitati (9).

Certamente, lo scenario della complessità e delle molteplici forme di resistenza sembra far prevedere vantaggi rilevanti, ma limitati per i farmaci dell'immediato futuro.

È in atto la discussione sul livello degli obiettivi da raggiungere in termini di rilevanza clinica del beneficio (10), ma non può essere taciuto che tale discussione è fortemente condizionata dai costi risultanti dal trasferimento alla pratica clinica e dalla scarsa sostenibilità del sistema. Altri *endpoints* relativi alla qualità di vita (incluso controllo dei sintomi, riduzione delle complicanze e dei ricoveri, ad esempio), che meglio riflettano l'interesse dei pazienti, dovrebbero essere presi maggiormente in considerazione.

D'altro canto, i notevoli passi avanti degli ultimi anni sono legati al sommarsi di modesti vantaggi incrementali, anche se l'orientamento delle Agenzie Regolatorie e dei *payers* è di garantire l'accesso e la rimborsabilità solo per nuovi oncologici che assicurino un reale vantaggio, clinicamente rilevante e non solo statisticamente significativo rispetto al *best treatment* disponibile (11).

Scenari di studio particolari come quello della terapia neo-adiuvante o quello delle cellule tumorali circolanti, assunte come target di terapie specifiche, possono essere di grande importanza in questo contesto (12, 13), anche alla luce del problema della ormai dimostrata evoluzione molecolare delle singole neoplasie (14).

La predizione della risposta favorevole nel singolo soggetto può quindi rimanere per molto tempo ancora l'unico elemento discriminante. Le difficoltà di predire la risposta favorevole sulla base della caratterizzazione biomolecolare iniziale rende di grande rilevanza il supporto dell'*imaging* funzionale e della *liquid biopsy* al fine della valutazione precoce della risposta e della identificazione di risposte funzionali/molecolari correlabili con i vantaggi clinici di sopravvivenza, meglio che non la regressione dimensionale (15).

Inoltre, la convinzione che i trial debbano essere disegnati per *subsets* definiti "molecolarmente" comporta notevoli conseguenze sul disegno e la conduzione dei trial stessi (16).

I vecchi farmaci antineoplastici, i chemioterapici, agiscono principalmente attraverso il blocco della replicazione del DNA e della divisione cellulare.

I nuovi farmaci antineoplastici hanno meccanismi d'azione assai differenti e possono essere raggruppati come descritto di seguito.

1. Farmaci che inibiscono la trasmissione del segnale intracellulare, attraverso un'azione sul recettore di superficie (*surface receptors*) o su fattori intermedi delle *pathways* di trasmissione dei segnali di crescita (*signal transducers* e *transcription activators*).

Essi possono riguardare target corrispondenti ad alterazioni genetiche (*oncogene addiction*) - BCR-ABL,

EGFR, RAS, RAF, ecc. - oppure target non corrispondenti ad alterazioni genetiche, ma comunque importanti per la crescita neoplastica (*non-oncogene addition*), ad esempio mTOR.

I farmaci di questo gruppo, inoltre, possono essere distinti in anticorpi monoclonali (diretti verso il dominio extracellulare dei recettori di superficie) o piccole molecole, in genere inibitori di tirosin-chinasi, capaci di inibire più o meno selettivamente il dominio intracellulare del recettore o effettori a valle nella *pathway*. Infine, i farmaci di questo gruppo possono essere distinti a seconda che agiscano sulle cellule tumorali in generale o sulle *cancer stem cells*: in quest'ultimo caso hanno come bersaglio le specifiche *pathways* di trasmissione delle cellule staminali (NOTCH, HEDGEHOG).

2. Farmaci che inibiscono alcuni meccanismi (*tumor-supportive cellular machineries*) sovrarappresentati nelle cellule tumorali; essi non sono coinvolti direttamente nel processo replicativo, ma sono essenziali per la sopravvivenza cellulare e riguardano la sintesi di RNA e proteine, il trasporto intracellulare e altre funzioni. Sono inclusi in questo gruppo gli inibitori di HSP (*Heat Shock Proteins*); queste proteine (HSP90, HSP70, HSP90-Organizin Protein) sono necessarie in grandi concentrazioni alla cellula neoplastica per mantenere elevati i livelli di proteine oncogeniche come p53 mutata, AKT e altri mediatori di segnale.

Analogamente, sono inclusi nel gruppo gli inibitori delle funzioni di degradazione proteica svolte dal complesso proteasoma-ubiquitina. Fanno parte del gruppo anche i farmaci che interferiscono con le modificazioni della cromatina (metilazione; acetilazione, metilazione, ubiquitinazione, fosforilazione degli istoni): l'inibizione della istone-deacetilasi può, in alcuni modelli, portare alla riattivazione dell'espressione di geni soppressori della crescita neoplastica.

3. Farmaci che agiscono sul microambiente e l'ospite. Cellule di vario tipo e molte molecole del microambiente sono coinvolte nella crescita neoplastica: angiogenesi, risposta immune, chemochine, integrine e fattori di induzione dell'ipossia.

È dimostrata la variabilità di espressione dei geni nelle cellule stromali del tumore e il controllo farmacologico può contare sulla minore instabilità genetica rispetto a quella delle cellule neoplastiche.

Vengono di seguito elencati e illustrati i più rilevanti gruppi di farmaci attualmente in fase sviluppo preclinico o in fasi precoci di sviluppo clinico.

A titolo esemplificativo nelle [Tabelle 21–24](#) sono elencati i farmaci attualmente compresi in trial clinici per il carcinoma mammario avanzato.

Appaiono di rilievo sulla base dell'osservazione dell'elenco

Tabella 21 Farmaci che inibiscono la trasmissione del segnale intracellulare, in sviluppo nel carcinoma mammario

Agente	Fase del trial	Note	Altre neoplasie in studio
Inibitori di mTORC1/2			
INK128 (Intellikine)	I	In combinazione con paclitaxel e trastuzumab	Altri tumori solidi
AZD2014 (Astra Zeneca)	I	In combinazione con fulvestrant	
Inibitori di PI3K - mTOR			
XL 765 (Sanofi)	I-II	In combinazione con letrozolo	
BEZ235 (Novartis)	I-II	In combinazione con trastuzumab o ormonoterapia o paclitaxel	
GDC-09080 (Genentech)	I-II		
GSK2126458	I		Altri tumori solidi e linfomi
Pan-PI3K inibitori			
XL147 (Sanofi)	I-II	In combinazione con paclitaxel e trastuzumab	
BKM120 (Novartis)	II - III	In combinazione con fulvestrant o paclitaxel	
GDC-0941 (Genentech)	II	In combinazione con fulvestrant	
Inibitori di PI3K-alfa			
BYL719 (Novartis)	I	In combinazione con fulvestrant	Altri tumori solidi
GDC-0032 (Genentech)	I	In combinazione con fulvestrant	Altri tumori solidi
Inibitori di PI3K-beta			
GSK2636771	I-II		Altri tumori solidi
Inibitori di AKT			
MK-2206 (Merck)	I-II	In combinazione con ormonoterapia	
AZD5363	I	In combinazione con paclitaxel	
Inibitori di IGF-1R			
Cixutumumab	I-II	In combinazione con temsirolimus o capecitabina+ lapatinib	Altri tumori solidi
Dalotuzumab	II		Altri tumori solidi
Inibitori duali di IGF-1R e IR			
BMS-754807 (BMS)	I-II	In combinazione con trastuzumab o exemestane	
Anticorpi monoclonali anti-IGF			
MEDI-573 (Medimmune)	I	In combinazione con ormonoterapia	
Inibitori di FGFR			
Dovitinib	I-II	In combinazione con fulvestrant	Altri tumori solidi
E-3810 (EOS)	I		
AZD4547	I-II	In combinazione con fulvestrant	
Inibitori della pathway di MET			
Onartuzumab	II	In combinazione con bevacizumab	Altri tumori solidi
Foretinib	I-II	In combinazione con lapatinib	Altri tumori solidi
Cabozantinib	II		Altri tumori solidi
Inibitori di CDK			
PDO332991 (Pfizer)		In combinazione con paclitaxel o letrozolo	
Dinaciclib		In combinazione con paclitaxel	

Agente	Fase del trial	Note	Altre neoplasie in studio
Seliciclib			Altri tumori solidi
Inibitori della pathway di MAPK			
AZD6244 (Astra Zeneca)	I		Altri tumori solidi
GSK1120212 (GSK)	I		Altri tumori solidi
TAK-733 (Millenium)	I		Altri tumori solidi
Inibitori di SRC			
Dasatinib	I-II	In combinazione con fulvestrant	Leucemie; altri tumori solidi
Bosutinib	II		Leucemie
Saracatinib	II		Carcinoma prostatico
Inibitori di HER3			
U3-1287 (Amgen)	I-II	In combinazione con trastuzumab	
MM-121 (Merrimack)	II	In combinazione con exemestane	
MEHD7945A	I		Altri tumori solidi

Mod. da (2)

Tabella 22 Farmaci che agiscono sulle CSC, in sviluppo nel carcinoma mammario

Agente	Fase del trial	Note	Altre neoplasie in studio
Inibitori di gamma-secretasi			
MK-0752 (Merck)	I-II	In combinazione con docetaxel	Altri tumori solidi
R04929097 (Roche)	I-II	In combinazione con vismodegib o exemestane	
BMS-906024	I		Altri tumori solidi
Inibitori del delta-like ligand 4			
MEDIO639 (MedImmune)	I		Altri tumori solidi
Inibitori del <i>smoothened receptor</i>			
XL139 (BMS)	I		Altri tumori solidi
Vismodegib	I		Altri tumori solidi
PF-04449913 (Pfizer)	I		Altri tumori solidi
LDE225 (Novartis)	I		Altri tumori solidi
TAK-441 (Millenium)	I		Altri tumori solidi
LEQ506 (Novartis)	I		Altri tumori solidi
Inibitori del <i>frizzled receptor</i>			
OMP-18R5 (OncoMed)	I		Altri tumori solidi
OMP-54F28 (OncoMed)	I		Altri tumori solidi
Inibitori della beta-catenin			
PRI-724 (Prism Pharma)	I		Altri tumori solidi
Inibitori del <i>porcupine receptor</i>			
LGK974 (Novartis)	I		Melanoma e carcinoma del pancreas

Mod. da (2)

Tabella 23 Farmaci che inibiscono alcuni meccanismi (*tumor-supportive cellular machineries*) sovrarappresentati nelle cellule tumorali, in sviluppo nel carcinoma mammario

Agente	Fase del trial	Note	Altre neoplasie in studio
Inibitori dell'istone deacetilasi			
Vorinostat	II	In combinazione con lapatinib	Linfomi; tumori polmonari
Entinostat	II	In combinazione con exemestane	Linfomi; tumori polmonari
Panobinostat	II	In combinazione con tamoxifen	Linfomi; leucemie; carcinoma prostatico
Inibitori dell'istone metiltransferasi			
Azacidina	I		Altri tumori solidi

Mod. da (2)

Tabella 24 Farmaci che agiscono sul microambiente e l'ospite

Agente	Fase del trial	Note	Altre neoplasie in studio
Inibitori di PD-1			
Nivolumab	I		Altri tumori solidi
AMP-224 (Amplimmune)	I		Altri tumori solidi
Inibitori di PD-L1			
BMS-936559	I		Altri tumori solidi
MPDL32280A	I	In combinazione con bevacizumab	Altri tumori solidi
Inibitori di LOX (lysyl oxidase)			
Simtuzumab	I		Altri tumori solidi
Inibitori dei recettori di chemochine			
PLX3397 (Plexxicon)	I-II	In combinazione con paclitaxel o eribulina	Altri tumori solidi
Inibitori di integrina			
Cilengitide	I	In combinazione con paclitaxel	Altri tumori solidi
PF-04605412 (Pfizer)	I		Altri tumori solidi
IMGN388 (immunoGen)	I		Altri tumori solidi
Inibitori di ipossia			
EZN-2968 (Enzon)	I		Altri tumori solidi
TH-302 (Threshold)	I	In combinazione con pazopanib	Altri tumori solidi

Mod. da (2)

(riferito comunque alla data della pubblicazione citata):

- l'elevato numero di composti in sperimentazione ancora in fase precoce
- l'associazione a trattamenti già sperimentati nella maggior parte dei casi
- l'estensione dello studio ad altre neoplasie riflette il raggruppamento per difetto genetico
- il riferimento alla suddivisione tradizionale per sottogruppi piuttosto che alla presenza di una specifica alterazione target.

4.1.1 Inibitori della pathway di PI3K/AKT/mTOR

La crescita delle cellule neoplastiche è anche controllata dalla via di segnalazione PI3K/AKT/mTOR, che è attivata da molti e diversi recettori tirosin-chinasici (HER, IGFR-1, ecc.). I geni relativi alle varie proteine componenti questa via sono frequentemente amplificati o mutati in differenti tumori solidi.

Recentemente l'importanza dell'attivazione di PI3K/AKT/mTOR è risultata evidente con i risultati degli studi clinici condotti nel carcinoma mammario: in associazione alla ormonoterapia, un potente inibitore di mTOR - everolimus - prolunga significativamente la PFS.

Tuttavia l'inibizione di mTOR è in questo caso limitata al complesso mTORC1, con la conseguente *down-regulation* della proteina ribosomiale S6 e ciò finisce per riattivare la pathway attraverso un meccanismo di *feed-back*. Il blocco completo della pathway deve quindi basarsi su azioni farmacologiche diverse, quali l'inibizione di PI3K, o meglio la sua inibizione completa (di entrambe le subunità).

Svariati inibitori di PI3K o di una delle subunità sono in studio, con particolare riguardo per le neoplasie in cui i geni corrispondenti hanno subito mutazioni attivanti, e tra queste vi è senz'altro il carcinoma mammario in corso di sviluppo dell'ormonoresistenza.

Va comunque segnalato che la *up-regulation* di PI3K/AKT/mTOR - in dipendenza di mutazioni attivanti o di cambiamenti adattativi della cellula tumorale - è un fenomeno frequente in molte diverse neoplasie e quindi i vari composti capaci di inibire una delle tappe della pathway sono promettenti.

Tra questi ci sono inibitori di mTOR, inibitori di PI3K- α , inibitori di PI3K- β , inibitori PI3K duali (o pan-inibitori), inibitori di AKT.

4.1.2 Inibitori del signaling di IGF

La resistenza agli inibitori tirosin-chinasici è comunemente dovuta alla *up-regulation* di tappe a valle del blocco lungo la via di segnalazione (e l'attivazione di PI3K ne è un esempio), ovvero della attivazione di pathways alternative e - tra queste - sembra avere particolare rilevanza quella riferita ai recettori dell'IGF (*insulin-like growth factor*).

Questo sistema recettoriale consiste di tre recettori di membrana (IGF-1R, IR- α e IR- β) cui corrispondono i tre ligandi IGF-I, insulina e IGF-II; il sistema è regolato da una serie di proteine (IGFBP).

L'attivazione di questa pathway è frequente in molti tumori e potrebbe avere un ruolo rilevante quando insorga la resistenza al blocco di altri sistemi recettoriali (EGFR, HER2).

Sono in sviluppo anticorpi monoclonali rivolti verso i recettori IGF, specificamente verso IGF1R o verso l'IGF.

4.1.3 Inibitori del signaling di MET

La pathway facente capo al recettore MET e al suo ligando HGF può avere un ruolo analogo nel subentrare come *driver* di crescita, in caso di blocco di altre vie: l'attivazione di MET comporta una potente stimolazione della via di trasduzione del segnale PI3K/AKT/mTOR e risulta prognosticamente sfavorevole nel carcinoma mammario e nel carcinoma polmonare.

Sono in sviluppo anticorpi monoclonali anti-MET e inibitori tirosin-chinasici di MET (ed eventualmente di altri recettori).

L'inibizione della pathway di MET può risultare anche in un effetto anti-angiogenico in casi resistenti a bevacizumab.

4.1.4 Inibitori delle chinasi ciclico-dipendenti

Le chinasi ciclico-dipendenti (*cyclin-dependent kinases*, CDK) sono chinasi attivate da specifiche proteine - le cicline - che promuovono la progressione della cellula lungo il ciclo cellulare. Sono state scoperte alcune specifiche alterazioni delle CDK e delle cicline (ad esempio la sovraespressione della ciclina D1): queste sono correlate con alterazioni funzionali della pathway di MYC o di BCL-2 e possono avere un significato prognostico negativo. Sono in studio vari inibitori di CDK.

4.1.5 Inibitori del signaling di MAPK

La pathway RAS-RAF-MEK-ERK è considerata importante in molte neoplasie e i favorevoli risultati degli inibitori di EGFR nei casi di carcinoma colo-rettale in cui la via è indenne, così come degli inibitori di RAF nei casi di melanoma con la mutazione V600e, rendono particolarmente interessante lo sviluppo di inibitori specifici della trasmissione del segnale. Alcune molecole che agiscono attraverso l'inibizione di MAP-chinasi sono in sviluppo.

4.1.6 Composti che agiscono sulle alterazioni epigenetiche

Nelle cellule tumorali sono frequentemente osservati fenomeni epigenetici quali la metilazione del DNA, la acetilazione del DNA, la *down-regulation* di miRNA. L'aspetto più conosciuto è quello della regolazione della acetilazione del DNA, controllata dagli enzimi istone acetil transferasi e istone deacetilasi.

L'inibizione della deacetilasi può riattivare geni soppressori della crescita neoplastica.

Appartengono a questo gruppo gli inibitori della metilazione, gli inibitori della deacetilazione degli istoni e gli inibitori delle proteine BET (*bromo-domain and extraterminal proteins*).

4.1.7 Composti specifici per le cellule staminali tumorali

Le cellule staminali tumorali (*cancer stem cells*, CSC) - sulla base di osservazioni anche recenti - stanno all'apice

della gerarchia del tumore: hanno caratteristiche fenotipiche particolari e svolgono funzioni di “rifornimento” della popolazione tumorale.

In alcune neoplasie, solo apparentemente eradicata con le terapie locali, le CSC potrebbero essere alla base del fenomeno delle recidive, dopo un periodo di quiescenza e condizionamento da parte del microambiente.

Le CSC dispongono di specifiche *pathways* di trasmissione del segnale e alcune molecole sono ora oggetto di studio in quanto inibiscono queste *pathways*. In particolare, l'attivazione della via di NOTCH, essenziale per la *self-renewal* delle CSC può essere bloccata con gli inibitori di gamma secretasi - un enzima essenziale per la proteolisi intracellulare del recettore (e la sua conseguente attivazione) - o l'inibizione di un ligando di NOTCH, il DLL4.

Anche la *pathway* HEDGEHOG e la *pathway* WNT/beta-catenina sono alterate nelle CSC e diventano quindi bersagli terapeutici per una lunga serie di composti: ad esempio, il vismodegib - già sperimentato nei basaliomi - è un inibitore di una delle componenti di HEDGEHOG, il recettore attivato *smoothened*.

4.1.8 Agenti immunitari

In seguito ai risultati favorevoli dell'agente anti-CTLA4 ipilimumab nel melanoma metastatico, una nuova generazione di agenti immunostimolanti è ora in studio in differenti neoplasie anche a elevata incidenza (carcinoma mammario, carcinoma polmonare, carcinoma prostatico).

Il PD (*programmed cell death protein*)-1 è un recettore della cellula effettrice T e i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2 sono espressi dalle cellule tumorali; il legame recettoriale risulta nell'attivazione dell'immunosoppressione.

Sono disponibili per la sperimentazione clinica l'anticorpo monoclonale contro PD-1 (nivolumab) e l'anticorpo monoclonale contro PD-L1.

4.1.9 Microambiente

Le cellule del microambiente possono diventare bersaglio di farmaci specifici; infatti, le cellule dello stroma tumorale possono avere specifici profili di espressione genica e possono promuovere la crescita tumorale.

Le comunicazioni tra cellule stromali e cellule tumorali sono favorite da proteine della famiglia delle integrine; per alcune di esse è dimostrata la capacità di favorire il processo di adesione e la metastatizzazione anche organo-specifica e alcuni composti - come la cilengitide - ne sono inibitori.

L'ipossia tumorale, in quanto fattore di progressione e resistenza ad agenti chemioterapici e radiazioni ionizzanti, è regolata da HIF-1 α e agenti capaci di bloccare questo fattore sono in studio.

Anche le proteine della famiglia della lisil ossidasi (LOX) favoriscono l'interazione delle cellule tumorali con il microambiente, determinando il legame con le fibre di collagene e l'elastina.

Le proteine LOX sono sovraesprese su stimolo dell'HIF-1 α e sono stati sviluppati anticorpi monoclonali anti LOX.

Bibliografia cap. 4

1. Hanahan D, Weiberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
2. Zardavas D, Baselga, J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 191–209.
3. Dobbelstein M, Moll U. Targeting tumor-supportive cellular machineries in anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discover* 2014; 13: 179–196.
4. Owens J. Determining druggability. *Nat Rev Drug Disc* 2007; 6: 187.
5. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339: 546–558.
6. Magee JA, Piskouova E, Morrison SJ. Cancer stem cell: Impact, heterogeneity and uncertainty. *Cancer Cell* 2012; 21: 283–296.
7. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine* 2013; 19: 1423–1437.
8. Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: Lessons, challenges and opportunity. *Nat Rev Drug Discover* 2014; 140: 140–156.
9. André F, Bachelot T, Commo F, et al. Comparative genomic hybridization array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: A multicenter prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncology* 2014; 15: 267–274.
10. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1277–1283.
11. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5868–5873.
12. Dawson STsui DW, J, Murtaza M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1199–1209.
13. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164–172.
14. Lucci A, Hall CS, Lodhi AK, et al. Circulating tumor cells in non-metastatic breast cancer: A prospective study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 688–695.
15. Nik-Zainal S, Van Loo P, Wedge DC, et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell* 2013; 149: 994–1007.
16. Sleiffer S, Bogaerts J, Siu LI. Designing transformative clinical trials in the cancer genome era. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1834–1841.

5. Sostenibilità economica e biosimilari

Nello Martini, Francesco Perrone

5.1 L'ACCESSO AI NUOVI FARMACI IN ONCOLOGIA E AI BIOSIMILARI PER LA SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

5.1.1 Il potenziale impatto dei biosimilari di farmaci antineoplastici sulla sostenibilità della spesa farmaceutica in oncologia

Entro il 2020 arriveranno a scadenza i brevetti di almeno 5 farmaci biologici antineoplastici (tutti nella categoria degli anticorpi monoclonali) a cui corrispondono una dozzina di diverse indicazioni registrate.

Se si ipotizza che vengano prodotti nel mondo dei biosimilari di questi farmaci che soddisfino i requisiti di comparabilità, sicurezza ed efficacia richiesti dalle agenzie regolatorie, appare chiaro che siamo alle soglie di un decennio in cui le agenzie regolatorie avranno la possibilità di utilizzare i biosimilari come strumento di contenimento della spesa. Il fenomeno tuttavia è complesso. Prima di tutto da un punto di vista farmacologico, il fatto che vengano effettivamente prodotte molecole biosimilari che abbiano i requisiti richiesti per la registrazione non può essere considerato scontato e ancor meno è scontato che tali biosimilari siano disponibili immediatamente alla scadenza del brevetto del prodotto originatore.

I requisiti per un biosimilare sono riassunti sotto il nome di *comparability exercise*, e includono sia prove di qualità farmaceutica del prodotto, sia studi preclinici e studi clinici.

Secondo, non è del tutto facile stimare l'impatto economico dei biosimilari poiché il quadro viene reso complicato da almeno due fenomeni: da un lato il grado di penetrazione sul mercato del biosimilare rispetto all'originatore; dall'altro, l'arrivo di nuovi farmaci innovativi che in maniera mirata tendono a sostituire i precedenti, cercando di spiazzare di fatto l'utilità clinica del biosimilare. Ciononostante, almeno in termini potenziali, la dimensione del risparmio possibile con i biosimilari dovrebbe essere rilevante grazie:

- al loro prezzo che si prevede più basso di circa il 30% del precedente prezzo dell'originatore
- all'elevato prezzo di tutti i farmaci originatori
- alle politiche di ribasso del prezzo degli originatori che verranno ragionevolmente indotte dalla sola presenza del biosimilare.

E non vi è dubbio che tali risparmi vadano perseguiti, non ultimo o forse primariamente, per liberare risorse che possano rendere più sostenibile l'arrivo dei futuri, fortunatamente numerosi, farmaci innovativi.

5.1.2 Ragionevolezza e limiti del *comparability exercise*

In linea di principio, un biosimilare che soddisfi le regole previste per il *comparability exercise* dovrebbe a tutti gli effetti essere utilizzabile alla stregua del suo originatore,

poiché la sua biosimilarità si può considerare provata entro tutti i limiti di ragionevolezza.

Tuttavia, non è ragionevole ignorare quanto accaduto in oncologia con i biosimilari di prima generazione limitati alla terapie di supporto per contrastare la tossicità ematologica dei farmaci citotossici. In Italia, ad esempio, tra il 2012 e il 2013, la quota di mercato delle eritropoietine biosimilari rappresentava circa il 15% del mercato totale delle eritropoietine e il filgrastim biosimilare rappresentava meno del 30% del mercato di filgrastim.

Negli anni precedenti la penetrazione di tali biosimilari era ancora inferiore, tanto che alcune regioni hanno ritenuto di adottare interventi deliberativi per sancire l'obbligo di uso dei biosimilari.

Questo fenomeno dimostra che, al di là della assoluta affidabilità del *comparability exercise*, vi è un problema di scarsa penetrazione dell'uso dei biosimilari nella pratica clinica, che si teme possa anche essere peggiore nel caso di farmaci antineoplastici, non solo di supporto, sicuramente causato da molteplici fattori.

Tra gli elementi che hanno negli anni scorsi condotto al quasi-fallimento dei biosimilari di farmaci di supporto sicuramente hanno giocato deficit di formazione e di informazione oltre a fenomeni di controinformazione.

Ma senza dubbio ha giocato il fatto che la maggior parte delle prove previste nel *comparability exercise* sono di tipo farmacologico, e che al contrario la parte di studi clinici è poco rappresentata e non particolarmente rilevante.

Sebbene sia ragionevole affermare che una volta che si sono accumulate sufficienti evidenze di tipo farmacologico e riguardanti la sicurezza per suggerire la biosimilarità di due molecole, la similarità in termini di efficacia ne deriva di conseguenza, non vi è dubbio che è comprensibile la difficoltà del medico pratico di fronte a un dato poco supportato da studi clinici.

In questo campo, ad esempio, nel caso di farmaci con più di una indicazione registrata, può crearsi il caso di una incoerenza tra lo studio clinico di equivalenza condotto nel *comparability exercise* (ad esempio: nel carcinoma mammario metastatico per un biosimilare di trastuzumab) e le indicazioni previste per il biosimilare in pratica clinica (che nell'esempio di trastuzumab includerebbe la terapia adiuvante del carcinoma mammario nonché la terapia del carcinoma gastrico avanzato).

Tale fenomeno, cosiddetto di estrapolazione, corre il rischio di ridurre la fiducia dei medici nella prescrizione del biosimilare.

Senza dubbio la formazione gioca un ruolo primario tra le strategie che è opportuno mettere in atto per favorire la penetrazione dei futuri biosimilari di farmaci antineoplastici.

Ma, alla luce delle criticità sopra delineate, riteniamo che un ruolo fondamentale possa essere giocato dalla costruzione di un sistema condiviso con i medici prescrittori che inserisca l'uso dei biosimilari all'interno di un sistema di ricerca clinica *post-marketing*.

Tale sistema potrebbe, da una parte, garantire una penetrazione immediata del biosimilare per una quota parte di mercato dettata dal protocollo di ricerca, che sicuramente eccederà quella garantita dalla semplice disponibilità del biosimilare (almeno in assenza di norme costrittive).

Dall'altra parte, metterebbe la comunità scientifica in grado di rassicurare ulteriormente se stessa e i pazienti riguardo alla similarità di efficacia del biosimilare.

6. Proposte e conclusioni del Progetto MOMA

Nello Martini, Claudio Jommi, Roberto Labianca, Francesco Perrone, Paolo Pronzato

6.1. PREMESSA

Questo ultimo capitolo, sulla base dei dati e delle valutazioni contenute nei capitoli precedenti, contiene le conclusioni del gruppo di lavoro MOMA e le proposte per un nuovo modello di *governance* per il *market access* dei nuovi farmaci in oncologia, al fine di dare una risposta alle complessità e alle sfide del futuro.

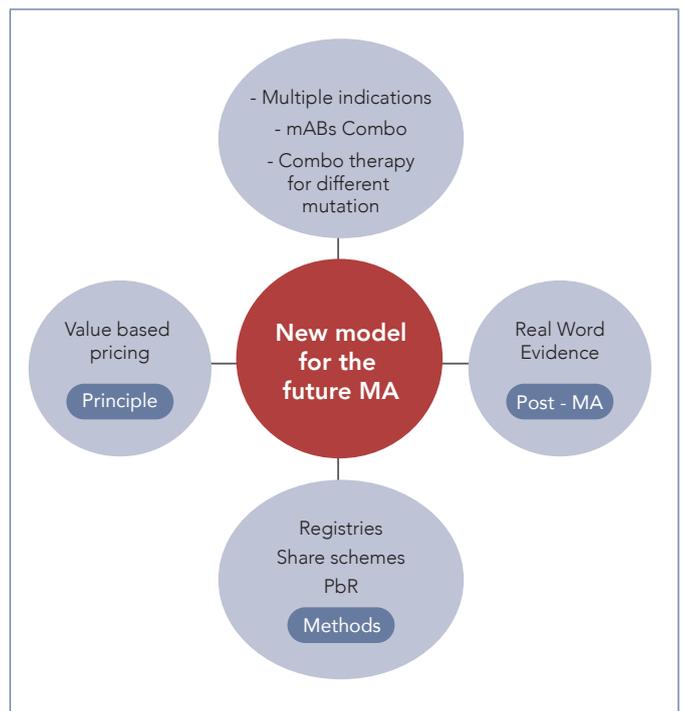
Il nuovo modello di *governance* è riassunto nella **Figura 18** ed è strutturato sulla *governance* di quattro variabili:

- la complessità e le sfide del futuro *market access*
- l'applicazione del principio *value-based pricing*
- l'incorporazione dei dati di *Real Word Evidence* (RWE) nel processo decisionale di prezzo e rimborso
- l'adozione della metodologia dei Registri di Monitoraggio e delle procedure di *share schemes*, in modo da integrare il principio della *value-based pricing* con i dati di RWE nella pratica oncologica corrente.

L'applicazione delle procedure di *share scheme* (rimborso condizionato a risultato) non deve comportare la rinuncia della regolazione iniziale del prezzo dei farmaci mediante contrattazione con l'Azienda.

La contrattazione dei prezzi di nuovi farmaci, contestuale alla rimborsabilità, dovrebbe basarsi, come già previsto, sulla rilevanza/gravità della patologia, sulla numerosità e validità delle alternative terapeutiche presenti per la

Figura 18 Metodologia e procedura del Registro di Monitoraggio



stessa indicazione terapeutica, sul valore aggiunto del farmaco rispetto alle alternative disponibili, sul rapporto incrementale di costo-efficacia (con la definizione di valori-soglia di accettabilità di tale rapporto), sull'impatto del farmaco sulla spesa sanitaria e sulla spesa farmaceutica a carico del SSN e sul prezzo prevalente in altri paesi europei.

Nell'ambito della contrattazione dei prezzi e delle condizioni di rimborsabilità, sarebbe importante che:

- venissero definiti tempi e modalità dell'eventuale introduzione del nuovo algoritmo dell'innovatività o comunque di una metodologia trasparente per la valutazione del grado di innovatività di nuovi farmaci, basato sul valore terapeutico aggiuntivo (ATV - *added therapeutic value*);
- fossero prodotti e resi pubblici da AIFA documenti di *appraisal* analoghi ad altri documenti pubblicati da altre agenzie che regolano le condizioni di accesso dei farmaci (ad esempio, NICE, SMC, HAS, G-BA e IQWiG), al fine di assicurare una maggior trasparenza sulle decisioni assunte relative al prezzo e alla rimborsabilità e il razionale delle condizioni accessorie di accesso;
- fossero definiti, soprattutto in assenza di uso di percorsi specifici di valutazione dell'innovatività, dei sistemi di ponderazione (o, almeno, di *ranking*) dei criteri sopra specificati, considerando in particolare che i valori-soglia del costo-efficacia non possano essere applicati in modo rigido.

6.2 LA COMPLESSITÀ E LE SFIDE DEL FUTURO MARKET ACCESS

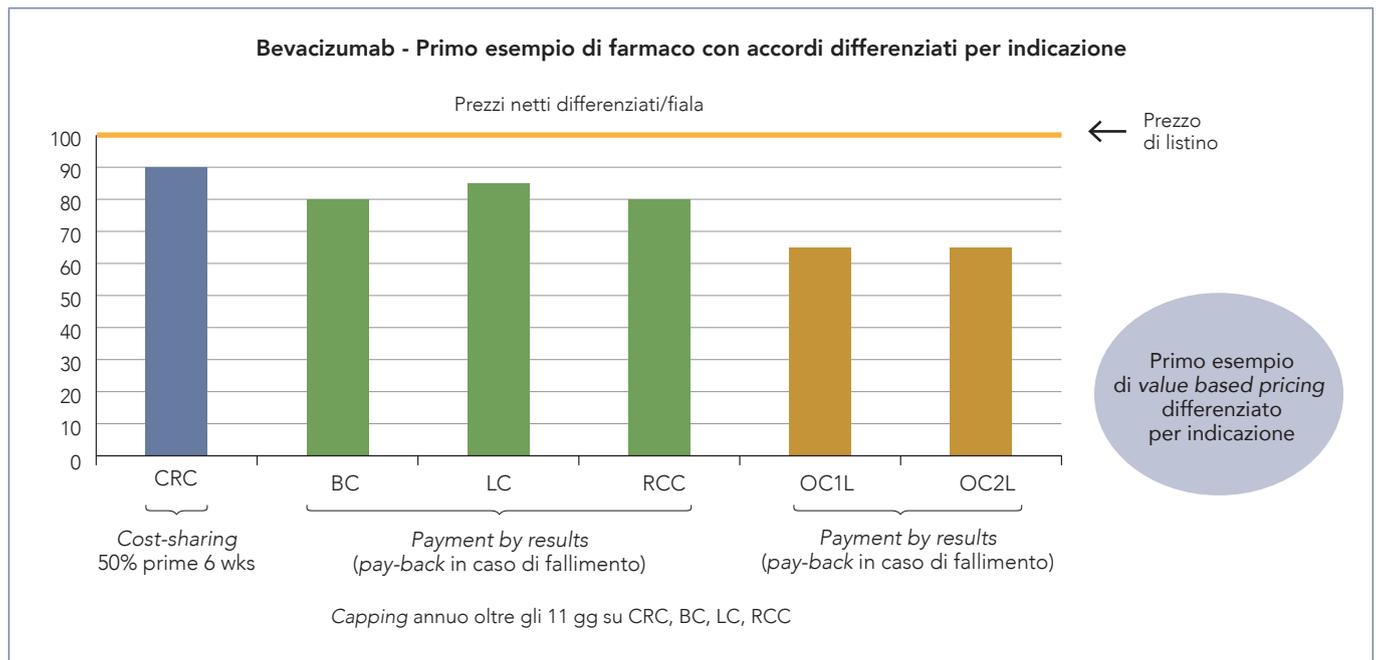
La complessità e le sfide future dei nuovi farmaci in oncologia sono legate a una serie di fattori specifici e di variabili di contesto che vengono di seguito esaminate e discusse sulla base di due esempi specifici.

Nella **Figura 19** è riportato l'esempio di bevacizumab - Avastin® che ha 7 indicazioni registrate in prima e seconda linea nel carcinoma metastatico del colon-retto, del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), nel tumore metastatico della mammella, nel carcinoma renale e nel carcinoma ovarico.

Si tratta di 7 diverse indicazioni con un differente valore clinico (*clinical value*), che rispondono a *unmet clinical needs* differenti: è quindi evidente che non può essere applicato lo stesso prezzo e allo stesso tempo, al momento dell'acquisto del farmaco da parte delle strutture pubbliche, non è noto per quale delle indicazioni sarà utilizzato il farmaco.

In accordo al nuovo modello di *governance*, il prezzo negoziato (*official price*) rimane lo stesso ma il prezzo realmente pagato dal SSN risulta diverso in base all'applicazione dello *share scheme*, che a sua volta viene determinato dalla decisione clinica dell'oncologo nel definire la responsabilità del paziente al follow-up, in relazione alla progressione o meno della malattia, ai *drop-outs* per tossicità e ai decessi.

Figura 19 Indicazioni multiple di uno stesso farmaco - es. Avastin®



CRC: colorectal cancer; BC: breast cancer; LC: lung cancer; RCC: renal cell carcinoma; OC: ovarian cancer

Si viene così a creare un prezzo reale di rimborso basato sul valore clinico (*value-based pricing*) e nelle reali condizioni della pratica clinica (RWE), senza modificare il prezzo ufficiale di etichetta, applicando la procedura di *pay-back* per i pazienti *non responders*.

Nella **Tabella 25** è riportato il caso dei farmaci registrati e in via di sviluppo che in futuro costituiranno la base per il trattamento combinato con più farmaci che agiscono su differenti mutazioni genetiche nel singolo paziente (*personalized therapy*) come nel caso del NSCLC.

In questo caso si ha un blocco recettoriale selettivo e multiplo nel singolo paziente da cui è attesa una sorta di fase di "cronicizzazione" della malattia.

Tuttavia, oltre alla complessità delle indicazioni multiple si aggiunge la complessità di una terapia su mutazioni genetiche, attuata con farmaci prodotti da aziende farmaceutiche che pone il problema di quale *pay-back* applicare alle singole molecole in caso di fallimento della terapia, secondo la procedura di PbR.

6.3 RELAZIONE TRA VALUE-BASED PRICING - RWE - REGISTRI CON APPLICAZIONE DELLO SHARE SCHEME

Il nuovo modello di *governance* proposto dal gruppo di lavoro si basa sull'adozione dei Registri di Monitoraggio e sull'applicazione delle procedure di *share scheme*: si tratta in oggi della procedura e dello strumento più affidabile per governare insieme la complessità, il principio di *value-based pricing* e l'applicazione dei dati di RWE. Come sopra riportato l'applicazione del Registro di Monitoraggio consente di governare tutte le variabili del processo e cioè:

Tabella 25 Trattamento di NSCLC con più farmaci agenti su differenti mutazioni genetiche

Mutation	Drug		Company
	MA EMA	(Phase)	
EGFR	Gefitinib		AZ
	Erlotinib		Roche
	Afatinib		BI
		Dacomitinib (III)	Pfizer
ALK	Crizotinib		Pfizer
ErbB	Afatinib		BI
KRAS		GSK1120212 (II)	GSK
		AZD6244 (II)	AZ
BRAF		GSK2118436 (II)	GSK

- di monitorare e di tracciare le singole indicazioni nel caso di farmaci in oncologia con indicazioni multiple, attraverso la scheda di arruolamento che, per singola indicazione, assicura l'appropriatezza prescrittiva ed evita un uso *off-label*;
- di basare il giudizio del valore clinico (*clinical value*) sulla base della valutazione dell'oncologo nel definire la responsività del paziente al follow-up, in relazione alla progressione o meno della malattia, ai *drop-outs* per tossicità e ai decessi.

Si viene così a creare un prezzo reale di rimborso basato sul valore clinico (*value-based pricing*) e nelle reali condizioni della pratica clinica, senza modificare il prezzo ufficiale di etichetta.

6.4 LA GOVERNANCE ATTUALE DA PARTE DELLE AGENZIE REGOLATORIE E DEI PAYERS

Il nuovo modello di *governance* proposto in questo capitolo è orientato a superare l'inadeguatezza e la frammentarietà delle procedure di *governance* finora attuate dalle Agenzie regolatorie e dai *payers*.

In assenza di una *governance* di sistema, le agenzie e i *payers* sono intervenuti in campo oncologico adottando varie misure:

- *delay* nei tempi di commercializzazione e rimborso
- restrizioni rispetto alle indicazioni approvate dall'EMA
- tagli lineari dei prezzi.

Si tratta in realtà di procedure di razionamento che devono essere superate perché di fatto non riconoscono e non si basano sul valore clinico del farmaco e sul pagamento condizionato al risultato e finiscono per disincentivare l'innovazione e gli investimenti in R&D.

6.5 LE CRITICITÀ DEI REGISTRI: IL BURDEN BUROCRATICO

Sono note e anche condivisibili le critiche degli oncologi alla compilazione dei Registri, che appesantiscono il lavoro burocratico, spesso duplicano i dati da raccogliere e sottraggono tempo alla diagnosi e al dialogo con il paziente. Se un aggravio burocratico (il meno pesante possibile) non può essere evitato, tuttavia l'adesione degli oncologi a sostenere la procedura dei Registri è strettamente legata alle modalità con cui il Registro viene strutturato e condiviso.

Il Registro deve rappresentare un vero e proprio progetto di ricerca sviluppato dall'Agenzia regolatoria e condiviso *in primis* con gli oncologi (gruppo di lavoro), con altri professionisti che concorrono alla cura del paziente (farmacisti ospedalieri) e con un *endorsement* da parte della rappresentanza dei malati.

Pertanto i requisiti di un Registro di ricerca devono essere:

- la stesura del protocollo
- la definizione della dimensione (numero pazienti da reclutare) e della durata del Registro
- assicurare la completezza e qualità dei dati
- garantire l'accesso ai dati, la trasparenza e il *feedback* ai singoli centri e alle Regioni con report semestrali che consentono il *benchmarking*
- definire le modalità di finanziamento del Registro
- assicurare la analisi e la pubblicazione dei risultati.

In questo contesto che qualifica l'assistenza oncologica, promuove la ricerca e garantisce il ritorno delle informazioni risulta molto più semplice garantire la disponibilità e l'aderenza degli oncologi alla gestione dei Registri.

Un'altra critica sollevata da alcuni *payers* e da alcune Aziende fa riferimento alla complessità delle procedure di *pay-back*, per cui si sostiene in alternativa l'opportunità di adottare una procedura di *discount*: ma questo significherebbe negare l'applicazione del *value-based pricing*, del RWE e, nei fatti di operare un appiattimento generalizzato dei prezzi che finirebbe per penalizzare definitivamente l'innovatività e la ricerca.

6.6 CONCLUSIONI

La proposta di un nuovo modello di *governance* illustrata in quest'ultimo capitolo deve essere applicata in modo flessibile e progressivamente aggiornata e condivisa con i *payers* e con le Aziende sulla base dell'evoluzione delle conoscenze in ambito oncologico.

Allegati

1. Le condizioni di rimborso e le valutazioni di innovatività dei farmaci/indicazioni soggetti a rimborso condizionato in Italia
2. Farmaci in oncologia in monitoraggio

Allegato 1: Le condizioni di rimborso e le valutazioni di innovatività dei farmaci/indicazioni soggetti a rimborso condizionato in Italia

Principio attivo	Nome commerciale	Impresa	Indicazione	NICE	SMC	HAS
Abiraterone acetato	Zytiga®	Janssen-Cilag	Trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel	TA259 06/2012 Recommended PAS: simple discount Cancer Fund	764/12 Recommended with restricted use PAS	CT12826 SMR: Substantial ASMR: IV
Axitinib	Inlyta®	Pfizer Srl	Trattamento del carcinoma renale avanzato (RCC) nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina	IN PROGRESS Expected date of issue: June 2014 Cancer fund	855/13 Recommended PAS	CT13410 SMR: Substantial ASMR: V
Azacitidina	Vidaza®	Celgene Srl	Trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con: - sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio intermedio-2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS) - leucemia mielomonocitica cronica (LMCMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo - leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare	TA218 03/2011 (rev 02/2014) Recommended PAS: simple discount	589/09 Recommended PAS	CT6362 SMR: Substantial ASMR: II
Bevacizumab	Avastin®	Roche SPA	Trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto in prima linea in combinazione con 5-fluorouracile/acido folico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan endovena e in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine Trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non reseccabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare, in aggiunta a chemioterapia a base di platino Trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico in combinazione con paclitaxel	- TA148 06/2008 Not Recommended	409/08 Not Recommended	CT031832 SMR: Substantial ASMR: II
			Trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico, in combinazione con interferone alfa-2a	TA214 02/2011 Not Recommended Cancer fund	778/12 Not Recommended	CT9954 SMR: low ASMR: V
			Trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato	TA284 05/2013 Not Recommended Cancer fund	459/08 Not Recommended	CT5479 SMR: Substantial ASMR: IV
			Trattamento di pazienti adulti con prima recidiva di carcinoma platinosensibile 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	TA285 05/2013 Not Recommended	806/12 Not Recommended	CT12463 SMR: Substantial ASMR: IV
			Trattamento seconda linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto	TA242 Not Recommended Cancer fund	853/13 Not Recommended	-
Bortezomib	Velcade®	Janssen Cilag SPA	Trattamento, in associazione con melifalan e prednisone, di pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di midollo osseo	TA228 07/2011 Recommended	822/12 Accepted for use PAS	CT6647 SMR: Substantial ASMR: III
			Trattamento in monoterapia del mieloma multiplo in progressione in pazienti che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di midollo osseo	TA129 10/2007 review 10/2010 Recommended PAS: response scheme Cancer fund	302/06 Accepted for use	
Brentuximab vedotin	Adcetris®	Takeda Pharma A/S	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario in seguito a trapianto autologo di cellule staminali ASCT o almeno 2 precedenti regimi terapeutici. Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario	Proposed Appraisal	845/12 Not Recommended	CT12643 SMR: Substantial ASMR: III

Principio attivo	Nome commerciale	Impresa	Indicazione	NICE	SMC	HAS
Cabazitaxel	Jevtana®	Sanofi-aventis group	Cr prostata metastatico ormono-refrattario, in combinazione con prednisone o prednisolone	TA255 05/2012 Not Recommended Cancer fund	735/11 Not Recommended	CT12292 (rivalutazione ASMR) SMR: Substantial ASMR: III
Catumaxomab	Removab®	Fresenius Biotech GmbH	Trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna nei pazienti con carcinomi EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile		788/12 Not Recommended	CT6973 SMR: Low ASMR: NO
Cetuximab	Erbix®	Merck Serono SPA	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica	TA172 06/2009 rev06/2012 Not Recommended Cancer fund	547/09 Not Recommended (absence of submission)	CT7363 SMR: Substantial ASMR: III
Dasatinib	Sprycel®	Bristol-Myers Squibb Srl	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); in combinazione con chemioterapia; in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan	TA176 08/2009 rev 08/2012 Recommended PAS: rebate Cancer fund	543/09 Accepted for restricted use (resubmission) PAS	CT6366 SMR: Substantial ASMR: V (combined with chemotherapy); IV (monotherapy after failure of irinotecan or oxaliplatin)
Eribulina	Halaven®	Eisai Srl	Leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza a una precedente terapia comprendente imatinib mesilato. Leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) e LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza a una precedente terapia	TA241 01/2012 Not Recommended Cancer fund	370/07 Accepted for restricted use	CT4070 SMR: Substantial (both indications) ASMR: II (resistenza o intolleranza a imatinib); I (Ph+)
Erlotinib	Tarceva®	Roche SPA	Leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi	TA251 04/2012 Not Recommended Cancer fund	371/07 Not Recommended	CT10752 SMR: Substantial ASMR: IV
Everolimus	Afinitor®	Novartis Farma SPA	Trattamento in monoterapia 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	TA250 04/2012 Not recommended Cancer fund	726/11 Not Recommended	CT12040 SMR: Substantial ASMR: IV
			Trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR.	TA258 06/2012 Recommended PAS: Simple discount	749/11 Accepted for use PAS	CT10255 SMR: Insufficient (to justify reimbursement) ASMR: Not applicable
			Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico	TA162 11/2008 mod 12/2012 Recommended PAS: simple discount	220/05 Accepted for restricted use (following resubmission)	CT7009 SMR: Substantial ASMR: IV
			Trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF	TA219 04/2011 Not Recommended Cancer fund	595/10 Not Recommended	CT11775 SMR: Substantial ASMR: IV
			Trattamento neuroendocrino pancreatici (pNET)		777/12 Accepted for use	
			Trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa	TA295 08/2013 Not Recommended Cancer fund	872/13 Not Recommended	CT12583 SMR: Low ASMR: V
Geftinib	Iressa®	Astrazeneca SPA	Trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK	TA192 07/2010 rev04/2013 Recommended PAS: single fixed price	615/10 Not Recommended	CT6839 SMR: Substantial ASMR: IV
Ibritumomab	Zevalin®	Spectrum Pharmaceuticals B.V.	Linfoma non Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+, ricaduti o refrattari a rituximab		171/05 Not (after resubmission - Not sufficiently robust economic analysis)	CT031604 SMR: substantial ASMR: III

Principio attivo	Nome commerciale	Impresa	Indicazione	NICE	SMC	HAS
Ipilimumab	Yervoy®	Bristol-Myers Squibb	Melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti che hanno ricevuto una precedente terapia	TA268 12/2012 Recommended PAS: simple discount	7/9/12 Accepted for use (after resubmission) PAS	CT11462 SMR: Substantial ASMR: IV (rivalutata uguale con CT112741)
Lapatinib	Tyverb®	GlaxosmithKline SPA	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErbB2); in associazione con capecitabina, nei pazienti con malattia avanzata o metastatica in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani e una terapia con trastuzumab per malattia metastatica	TA 11/2011 Suspended	5/26/09 Not Recommended (after resubmission)	CT5358 SMR: Substantial ASMR: III
Lenalidomide	Revlimid®	Celgene Srl	In associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia	TA257 06/2007 Not Recommended Cancer fund	7/68/12 Not Recommended (absence of submission)	CT8653 SMR: Substantial ASMR: V
Mifamurtide	Mepact®	Takeda UK Ltd	Trattamento, in associazione con desametasone, di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia	TA171 07/2009 rev 10/2020 Recommended PAS: dose cap Cancer fund	4/41/08 Accepted for restricted use (after resubmission)	CT11991 SMR: Substantial (anche dopo rivalutazione) ASMR: III
Nelarabina	Atriance®	GlaxosmithKline SPA	Osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti	TA 235 10/2011 Recommended for a population sub-group PAS: Simple discount	SMC 621/10 (07/2011) Recommended PAS	SMR 01/11/2010 Non raccomandato
Nilotinib	Tasigna®	Novartis Farma SPA	LLA a cellule T (T-ALL) e linfoma linfoblastico a cellule T (T-LBL)	Potential technology appraisal but not referred to NICE Cancer Fund	SMC 454/08 04/2008 Recommended Restricted use	12/2007 SMR: substantial ASMR: II
Ofatumumab	Arzerra®	GlaxosmithKline SPA	Trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica e in fase accelerata con resistenza o intolleranza a una precedente terapia comprendente imatinib	TA 241 01/2012 Recommended PAS: Simple discount	SMC 440/08 Recommended Restricted use	04/2011 SMR: substantial ASMR: IV
Panitumumab	Vectibix®	Amgen Dompè SPA	Trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica	TA 251 04/2012 Recommended PAS: Simple discount	SMC 709/11 Recommended con PAS Accepted	04/2011 SMR: substantial ASMR: IV
			Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab	TA 202 10/2010 Not Recommended Cancer Fund	SMC 626/10 Not Recommended	10/2010 SMR: moderate ASMR: V
			Monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) esperimenti 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)	TA 242 12/2012 Not Recommended Cancer Fund	SMC 486/08 Not Recommended	04/2008 SMR: substantial ASMR: V (Not existent)
			Trattamento dei pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild type - in prima linea in combinazione con FOLFOX	TA 240 12/2011 Not Recommended	SMC 769/12 Not Recommended	10/2012 SMR: substantial ASMR: V (Not existent)
			Trattamento dei pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild type in seconda linea in combinazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan)	TA 240 12/2011 Not Recommended	SMC 769/12 Not Recommended	

Principio attivo	Nome commerciale	Impresa	Indicazione	NICE	SMC	HAS
Pazopanib	Votrient®	GlaxosmithKline SPA	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	TA: 215 02/2012 Recommended PAS: Discount + poss rebate	SMC 676/10 Recommended. Restriction: use is restricted to the first-line treatment of advanced RCC	02/2011 SMR: Insufficient
			Trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia per malattia metastatica o che sono andati in progressione entro 12 mesi dopo la terapia (neo) adiuvante.	Cancer Fund	SMC 820/12 Not Recommended	-
			Trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino	TA 124 08/2007 Not Recommended Cancer fund	SMC 770/12 Not Recommended	11/2008 SMR: substantial ASMR: V
			NSCLC 1° e 2° linea. Mesotelioma pleurico maligno	TA 135 01/2008 Recommended for a population sub-group Cancer fund	SMC 531/09 Restriction use Recommended only for 1° NSCLC	11/2008 SMR: substantial ASMR: V
Pertuzumab	Perjeta®	Roche SPA	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.	TA: In development Cancer fund	SMC 897/ 13 Not Recommended	06/ 2013 SMR: substantial ASMR: III
Plerixafor	Mozobil®	Genzyme Srl	In combinazione con G-CSF per incrementare la mobilitazione 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 mobilitazione cellulare	Potential technology appraisal but not referred to NICE Drug topics haven't passed through the topic selection process by expert panel (03/2008)	SMC 594/09 Recommended Accepted	12/ 2009 SMR: substantial ASMR: III
Sorafenib	Nexavar®	Bayer SPA	Trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) dopo fallimento terapeutico a una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia	TA 178 08/2009 Not Recommended Cancer fund	SMC 321/06 Not Recommended	09/ 2006 SMR: substantial ASMR: II
			Trattamento dell'epatocarcinoma	TA 189 03/2010 Not Recommended	SMC 482/08 Not Recommended	03/ 2008 SMR: substantial ASMR: IV
Sunitinib	Sutent®	Pfizer Srl	Trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2	TA 169 06/2009 Recommended PAS: Free stock	SMC 855/13 Recommended Accepted con PAS	06/ 2006 SMR: substantial ASMR: II
Talidomide	Thalidomide Celgene®	Celgene Srl	MM non trattato 1° linea, in associazione a melifalan e a prednisione	TA 228 07/2010 Recommended	SMC 525/08 Recommended Accepted	-
Temsirolimus	Torisel®	Pfizer Srl	Trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali, che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici	TA 178 08/2009 Not Recommended Cancer Fund	-	02/ 2008 SMR: substantial ASMR: II
			Trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante (MCL)	TA 207 10/2010 Unable to recommend the use	SMC 617/10 Not Recommended	01/ 2010 SMR: substantial ASMR: IV
Trabectedina	Yondelis®	Pharma Mar Srl	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	TA 185 02/2010 Recommended PAS: Dose Cap	SMC 452/08 Not Recommended	07/ 2013 SMR: substantial ASMR: V
			Trattamento, in associazione con doxorubicina liposomiale pegliata (PDL), di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile	TA 222 04/2011 Not Recommended	SMC 634/10 Not Recommended	06/ 2010 SMR: substantial ASMR: V

Principio attivo	Nome commerciale	Impresa	Indicazione	NICE	SMC	HAS
Trastuzumab	Herceptin®	Roche SPA	Trattamento, in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino, 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+	TA 208 11/2010 Recommended	SMC 623/10 Not Recommended	02/ 2011 SMR: substantial ASMR: IV
Vandetanib	Caprelsa®	Astrazeneca SPA	Trattamento dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico	Suspended TA Cancer Fund	SMC 797/12 Not Recommended	06/ 2012 SMR: substantial ASMR: IV
Vemurafenib	Zelboraf®	Roche SPA	Trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600	TA269 12/2012 Recommended PAS: Simple discount	SMC 792/12 Recommended con PAS Restriction: for use in the first-line treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma	10/ 2012 SMR: substantial ASMR: III
Vinflunina	Javlor®	Pierre Fabre Medicament	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino. L'efficacia e la sicurezza di vinflunina non sono state studiate nei pazienti con Performance Status (PS) ≥ 2	TA272 01/2013 Not Recommended	SMC 686/11 Not Recommended	12/ 2009 SMR: moderate ASMR: V

Allegato 2: Farmaci in oncologia in monitoraggio

N.	Principio attivo	Nome commerciale	Ditta	Indicazione
1	Abiraterone acetato	Zytiga®	Janssen-Cilag	Trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel
2	Axitinib	Inlyta®	Pfizer Srl	Trattamento del carcinoma renale avanzato (RCC) nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina
3	Azacitidina	Vidaza®	Celgene Srl	Trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con: - 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, - leucemia mieloblastica acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare
4	Bevacizumab	Avastin®	Roche SPA	Trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto in prima linea in combinazione con 5-fluorouracile/acido folico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan endovena e in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine Trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare, in aggiunta a chemioterapia a base di platino Trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico in combinazione con paclitaxel Trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico, in combinazione con interferone alfa-2a Trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato
5	Bortezomib	Velcade®	Janssen Cilag SPA	Trattamento di pazienti adulti con prima recidiva di carcinoma platinato-sensibile 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 Trattamento seconda linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto Trattamento, in associazione con melfalan e prednisone, di pazienti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di midollo osseo, o in monoterapia del mieloma multiplo in progressione in pazienti che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di midollo osseo In combinazione con desametasone per il trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo refrattario/recidivato
6	Brentuximab vedotin	Adcetris®	Takeda Italia SPA	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario in seguito a trapianto autologo di cellule staminali ASCT o almeno 2 precedenti regimi terapeutici quando l'ASCT o l'apolichemioterapia non è un'opzione terapeutica. Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario
7	Cabazitaxel	Jevtana®	Sanofi-Aventis SPA	Trattamento, in combinazione con prednisone o prednisolone, di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel
8	Catumaxomab	Removab®	Fresenius Biotech GmbH	Trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna nei pazienti con carcinomi EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile

N.	Principio attivo	Nome commerciale	Ditta	Indicazione
9	Crizotinib	Xalkori®	Pfizer Srl	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule psitivo per ALK (chinesi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato
10	Cetuximab	Erbixux®	Merck Serono SPA	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica 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): in combinazione con chemioterapia; in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan
11	Dabrafenib	Tafinlar®	GlaxosmithKline SPA	Trattamento dei pazienti adulti affetti da melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAF V600
12	Dasatinib	Sprycel®	Bristol-Myers Squibb Srl	Leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza a una precedente terapia comprendente imatinib mesilato. Leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) e LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia
13	Eribulina	Halaven®	Eisai Srl	Leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi
14	Erlotinib	Tarceva®	Roche SPA	Trattamento in monoterapia 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
15	Everolimus	Afinitor®	Novartis Farma SPA	Trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico
16	Gefitinib	Iressa®	Astrazeneca SPA	Trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF
17	Ibritumomab	Zevalin®	Schering AG	Trattamento neuroendocrino pancreatici (pNET)
18	Ipilimumab	Yervoy®	Bristol-Myers Squibb	Trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa
19	Lapatinib	Tyverb®	GlaxosmithKline SPA	Trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK
20	Lenalidomide	Revlimid®	Celgene Srl	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+, ricaduti o refrattari a rituximab Melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti che hanno ricevuto una precedente terapia Trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2)
				Trattamento, in associazione con desametasone, di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia Trattamento di pazienti anemici trasfusione-dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio portatori di delezione 5q associata o meno ad altre anomalie cromosomiche

N.	Principio attivo	Nome commerciale	Ditta	Indicazione
21	Mifamurtide	Mepact®	IDM Pharma Sas	Trattamento nei bambini, negli adolescenti e nei giovani dell'osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile in seguito a resezione chirurgica macroscopicamente completa. Il medicinale viene utilizzato in associazione alla chemioterapia postoperatoria con più agenti. Sicurezza ed efficacia valutate in studi condotti su pazienti di età compresa tra 2 e 30 anni al momento della diagnosi iniziale
22	Nelarabina	Atriance®	GlaxosmithKline SPA	Trattamento di pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL) e da linfoma linfoblastico a cellule T (T-LBL) che non hanno risposto o hanno avuto recidive dopo trattamento con almeno due regimi di chemioterapia
23	Nilotinib	Tasigna®	Novartis Farma SPA	Trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica e in fase accelerata con resistenza o intolleranza a una precedente terapia comprendente imatinib
24	Ofatimumab	Arzerra®	GlaxosmithKline SPA	Trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica
25	Panitumumab	Vectibix®	Amgen Dompè SPA	Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab 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)
				Trattamento dei pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild type - in prima linea in combinazione con FOLFOX
				Trattamento dei pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild type in seconda linea in combinazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan)
26	Pazopanib	Votrient®	GlaxosmithKline SPA	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
				Trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia per malattia metastatica o che sono andati in progressione entro 12 mesi dopo la terapia (neo) adiuvante
27	Pemetrexed	Alimta®	Eli Lilly Italia SPA	Trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesoteloma pleurico maligno non resecabile Trattamento, in associazione con cisplatino, di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose e in monoterapia nel trattamento di seconda linea Trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose
				Trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino
28	Pertuzumab	Perjeta®	Roche SPA	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
29	Plerixafor	Mozobil®	Genzyme Srl	In combinazione con G-CSF 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
30	Ponatinib	Iclusig®	Ariad Pharma	Trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica e leucemia linfoblastica acuta

N.	Principio attivo	Nome commerciale	Ditta	Indicazione
31	Rituximab	Mabthera®	Roche SPA	Linfomi non Hodgkin a cellule B (CD20+), di qualunque istologia in associazione con regimi vari di polichemioterapia
32	Sorafenib	Nexavar®	Bayer SPA	Trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) dopo fallimento terapeutico a una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia
33	Sunitinib	Sutent®	Pfizer Srl	Trattamento dell'epatocarcinoma
34	Talidomide	Thalidomide Celgene®	Celgene Srl	Trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2
				Trattamento di prima linea, in associazione a melfalan e prednisone, di pazienti con mieloma multiplo non trattato di età ≥65 anni o non idonei a chemioterapia a dosi elevate. Thalidomide Celgene® viene prescritta e dispensata in conformità al Programma di prevenzione della Gravidanza di Thalidomide Celgene®
				Trattamento mieloma multiplo in prima linea per VTD nel paziente candidabile al trapianto autologo
				Trattamento mieloma multiplo in mantenimento
				Terapia di mantenimento nel trattamento dell'amiloidosi
35	Temsirolimus	Torisel®	Pfizer Srl	Trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali, che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici
36	Trabectedina	Yondelis®	Pharma Mar Srl	Trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante (MCL)
				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
				Trattamento, in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata (PDL), di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile
37	Trastuzumab	Herceptin®	Roche SPA	Trattamento, in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino, 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+
38	Vandetanib	Caprelsa®	Astrazeneca SPA	Trattamento dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico
39	Vemurafenib	Zelboraf®	Roche SPA	Trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600
40	Vinflunina	Javlor®	Pierre Fabre Medicament	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino. L'efficacia e la sicurezza di vinflunina non sono state studiate nei pazienti con Performance Status (PS) ≥2

Con il supporto di

