THINK TANK
ITHACA
The Travel Journey
to Healthcare Innovation

Consultazione: "Verso un Accesso Più Rapido e Efficace ai Farmaci in Italia"

Negli ultimi anni, i progressi scientifici nel campo della medicina hanno portato a significativi miglioramenti nella sopravvivenza dei pazienti e nella qualità della vita, in molti campi come quello cardiovascolare e **metabolico, oncologico e in alcune** malattie rare. In molte di queste malattie, specialmente in oncologia e nelle malattie rare, la necessità di una terapia risulta indifferibile nel tempo per la rapida progressione della malattia stessa e per l'assenza di alternative di comparabile efficacia e sicurezza.

È proprio in questo contesto che, in Italia, diversamente da altri paesi, si osserva una maggiore complessità delle normative che ha un impatto sull'accesso tempestivo a trattamenti cruciali, aprendo un dibattito su come ottimizzare i sistemi autorizzativi.

Il Paradosso Italiano

Mentre la scienza avanza a passi da gigante, il percorso che un trattamento deve compiere per essere approvato e reso accessibile ai pazienti è spesso lungo e tortuoso. Dopo l'approvazione dell'Agenzia europea del farmaco (EMA), il processo in Italia richiede in media 14 mesi presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), seguiti da ulteriori tempi di attesa per le approvazioni regionali, con tempi che variano notevolmente, dai 129 giorni di media del Piemonte ai 279 della Basilicata.[1]

Con una media di 429 giorni di attesa per l'approvazione di una domanda, l'Italia si trova al quattordicesimo posto in Europa. Questo ritardo può tradursi in una perdita di opportunità cruciali per i pazienti, che potrebbero beneficiare da terapie innovative in tempi più brevi.

Strumenti di accesso precoce oggi disponibili in Italia

In Italia l'accesso precoce al mercato per i farmaci meritevoli di tale trattamento e con determinati requisiti può essere realizzato grazie ad alcune norme ad hoc, che fungono da strumenti di accesso. Tale accesso anticipato risulta in parte coperto dallo Stato (Legge 648/96, Legge 326/2003/Fondo 5%) e in parte dall'industria (D.M. 7/9/2017- uso compassionevole). L'introduzione della CNN (Classe C Non Negoziata), istituita di fatto per rendere accessibili i farmaci prima della loro rimborsabilità, ha reso possibile l'acquisto su budget ospedaliero dei farmaci per la loro prima indicazione, con budget degli ospedali stessi, ma ha creato maggiori diseguaglianze per i pazienti del territorio italiano.

Gli strumenti attualmente a disposizione risultano insufficienti per garantire una gestione organizzata e sistematica del processo e risultano frammentati; ad esempio, la Legge 648/96 mescola accesso precoce e utilizzo off-label. Pertanto, la situazione necessita di semplificazioni, con una

[1] Cfr. https://www.efpia.eu/media/s4qf1eqo/efpia_patient_wait_indicator_final_report.pdf e AIFA https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-sulle-tempistiche-delle-procedure-di-prezzo-e-rimborso-dei-farmaci-nel-quadriennio-2018-2021#:~:text=Il%20tempo%20di%20verifica%20amministrativa%20%C3%A8%20risultato%20essere%20l'indicatore,farmaci%20non%20generici%20ne.

distinzione chiara tra l'accesso precoce di farmaci in sviluppo e l'utilizzo off-label di indicazioni per cui esistono evidenze sufficienti per poterli utilizzare fuori indicazione, al fine di evitare interpretazioni soggettive e discrezionali della normativa.

In aggiunta, emerge l'importanza di stabilire un meccanismo strutturato di raccolta dati attraverso registri, i cui risultati siano resi pubblici e valutati in concomitanza con le fasi di negoziazione di prezzo e rimborso, o successivamente, durante il processo di rivalutazione.

L'Esigenza di Riforme

L'attuale contesto evidenzia la necessità di riforme che accelerino l'accesso ai farmaci innovativi in Italia. Due opzioni emergono come soluzioni plausibili: abbreviare i tempi autorizzativi o implementare un sistema di accesso precoce ai farmaci più efficace.

Abbreviare i Tempi Autorizzativi

Semplificare e accelerare i processi burocratici potrebbe essere una soluzione diretta per ridurre i tempi di attesa. La semplificazione delle procedure di approvazione potrebbe garantire che i trattamenti approvati a livello europeo possano essere rapidamente resi disponibili anche in Italia. Questo richiederebbe una collaborazione più stretta tra le agenzie regolatorie e l'adozione di approcci più efficienti (aspetto attualmente in discussione a livello europeo con la nuova proposta di *EU Pharma Legislation* pubblicata lo scorso aprile).

Sistema di Accesso Precoce

Un'altra via potrebbe essere la creazione di un sistema di accesso precoce ai farmaci più efficaci e che vanno a colmare un forte bisogno clinico insoddisfatto. Questo consentirebbe ai pazienti di beneficiare dei trattamenti innovativi prima della conclusione dell'iter negoziale in AIFA, con il monitoraggio continuo dei risultati e la raccolta di dati per valutarne l'efficacia e la sicurezza nel contesto *real life*. Tale sistema potrebbe essere implementato in modo da garantire la sicurezza dei pazienti e la trasparenza nei processi decisionali.

Modelli Europei di Successo

Diversi paesi europei hanno già adottato modelli di accesso precoce con successo. Il programma francese *Autorisation Temporaire d'Utilisation* (ATU), che mette a disposizione farmaci salvavita prima dell'approvazione dell'Ema, può servire da ispirazione. Nel modello tedesco, i prezzi stabiliti inizialmente vengono rivalutati in base ai benefici successivi, con la possibilità di arbitrato in caso di disaccordo. Anche il Regno Unito, con il *Cancer Fund*, ha creato condizioni favorevoli per l'accesso precoce pre-rimborso[2].

La Via da Seguire per l'Italia

Il sistema italiano ha compiuto notevoli progressi nell'accesso ai farmaci oncologici, ma le sfide persistono. Adattare al contesto italiano modelli di accesso precoce efficaci come quello francese, in cui il farmaco salvavita con rapporto rischio/beneficio favorevole è messo a disposizione anche prima dell'approvazione di EMA negoziando un prezzo con il produttore entro un tetto massimo di

[2] Tarantola et al. "Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case" Journal of Pharmaceutical Policy and Practice (2023) 16:67. https://doi.org/10.1186/s40545-023-00570-z -

spesa e se del caso facendo valere delle compensazioni post-approvazione, potrebbe rappresentare una soluzione chiave. Sarebbe auspicabile un approccio che garantisca una negoziazione tempestiva dei prezzi con i produttori, con l'obiettivo di mettere a disposizione dei pazienti trattamenti innovativi ancor prima dell'approvazione formale.

In conclusione, l'Italia si trova ad un bivio cruciale. La scelta tra abbreviare i tempi autorizzativi e implementare un sistema di accesso precoce efficace è una decisione che influenzerà direttamente la vita dei pazienti e la competitività del sistema sanitario italiano. L'innovazione medica richiede un approccio dinamico e proattivo, pronto ad abbracciare cambiamenti che possano migliorare significativamente la cura e la qualità della vita dei pazienti.

Il **Think Thank ITHACA-The Travel Journey to Healthcare Innovation**, insieme alle Aziende farmaceutiche che ne hanno preso parte ha formulato una proposta per un nuovo meccanismo di accesso precoce (Early Access Program – EAP), che dovrebbe prevedere una riforma normativa coinvolgendo la politica, l'industria e la nuova AIFA[3].

Si tratta di un nuovo strumento legislativo, complementare a quelli attualmente in vigore, destinato a medicinali innovativi e nuove indicazioni per i quali è stata presentatala domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presso EMA attraverso la procedura centralizzata. L'accesso a questo strumento è regolato da precisi criteri di selezione, un processo e una durata definiti.

Criteri di selezione:

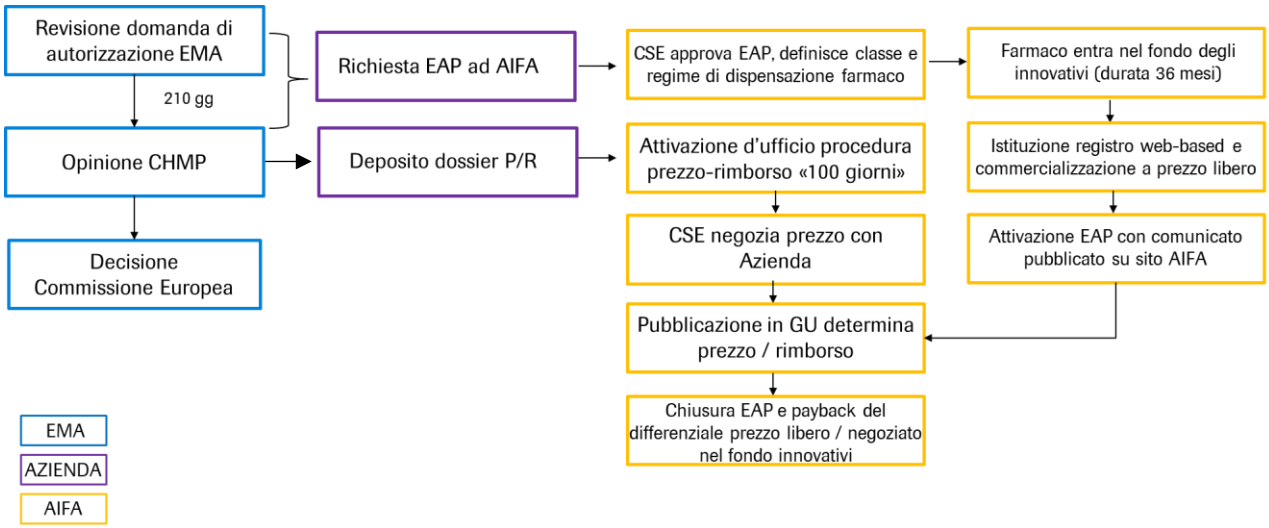
Un prerequisito essenziale è l'individuazione di criteri che consentano ai nuovi medicinali di partecipare a questo programma. Questi criteri si basano sulla definizione di innovatività fornita dall'AIFA e sulle tre dimensioni che la caratterizzano. In particolare:

- **Bisogno terapeutico** e **valore terapeutico aggiunto**: trattasi di famaci innovativi o nuove indicazioni di farmaci già registrati destinati al trattamento di malattie gravi e urgenti che dimostrano un beneficio incrementale importante rispetto alle terapie attualmente disponibili. Almeno una delle due dimensioni deve essere definita "importante" (la seconda almeno "moderata"). In alternativa, entrambe le dimensioni devono essere definite "importanti" per limitare ulteriormente i criteri.
- **Qualità delle prove** (valutata con metodologia GRADE): deve essere almeno "moderata", tranne per le malattie rare, per le quali la valutazione può essere più flessibile.

Processo:

Ogni azienda farmaceutica o società scientifica ha la possibilità di presentare una richiesta di accesso precoce. Questa richiesta può essere avanzata dopo il deposito della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) europea, o per una nuova indicazione, e prima che il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) prenda una decisione in merito.

[3] Jommi C. Early access scheme per i farmaci: confronto internazionale ed ipotesi di riforma (https://www.economiasanitaria.it/), Jommi C. Accesso precoce ai farmaci" (https://www.sifweb.org/eventi/15-forum-nazionale-pharma-2023-10-04), Jommi C. Accesso precoce in Italia e in UE: prospettive e sfide per il mercato dei farmaci (https://trendsanita.it/accesso-precoce-italia-ue/).



AIFA, entro tre mesi dalla data di sottomissione, invia una risposta previo parere favorevole del CHMP. Nel caso in cui l'AIFA accolga l'istanza di accesso precoce, il medicinale viene automaticamente incluso nel fondo dei farmaci innovativi, sia oncologici che non oncologici, per un periodo di 36 mesi. La Commissione Scientifica Economica (CSE) assegna al farmaco una classificazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), indicando se ricade nella categoria A o H, e ne determina il regime di dispensazione. Il prezzo, fissato dall'azienda produttrice e comunicato preventivamente all'AIFA, è libero, con clausole di salvaguardia.

La commercializzazione del farmaco è consentita a condizione che l'azienda depositi il dossier prezzo/rimborso secondo le disposizioni vigenti. In questo contesto, verrà avviata automaticamente la procedura "100 giorni", senza la necessità di presentare nuovamente un'istanza di innovatività e senza passare attraverso la classe Cnn.

Attraverso un dialogo precoce tra AIFA e le Regioni, vengono definiti i criteri per la prescrizione e dispensazione da parte dei centri autorizzati. Contestualmente alla commercializzazione, si procede con l'attivazione di registri *web-based* pre-autorizzativi e la definizione di un piano di comunicazione trasparente. Questo piano, pubblicato sul sito dell'Agenzia, è destinato a clinici, pazienti e Regioni, con l'obiettivo di chiarire:

- caratteristiche del farmaco e relative attività di minimizzazione del rischio;
- criteri di eleggibilità al trattamento;
- i rischi connessi ad un potenziale mancato rimborso a valle del processo negoziale o un restringimento dell'indicazione rimborsata a carico del SSN.

Nella logica di garantire l'accesso al farmaco con modalità omogenee e a tutto il territorio nazionale non si esclude infine l'opportunità di valutare un acquisto centralizzato su base nazionale, anche attraverso la collaborazione tra le Regioni, definendo un unico codice identificativo gara (CIG)

Durata:

Il medicinale, nell'ambito dell'EAP, viene reso disponibile fino al termine della procedura negoziale, nota come "100 giorni", affidata alla nuova Commissione Scientifica Economica (CSE). Al completamento di questa procedura, come indicato nella determina di prezzo/rimborso, è previsto un *payback* relativo alla differenza tra il prezzo libero e quello negoziato a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Questo importo, calcolato in base al numero di terapie erogate dal momento

dell'attivazione dell'EAP, ritorna nel fondo dei farmaci innovativi, sia oncologici che non oncologici. Tale meccanismo virtuoso è progettato per sostenere e incentivare le future innovazioni nel campo dei farmaci. Da un'analisi retrospettiva dei farmaci innovativi valutati da AIFA negli ultimi cinque anni - e considerando i criteri di selezione sopra esposti – è verosimile immaginare che questo nuovo meccanismo di accesso precoce possa essere innestato senza necessità di aumentare l'attuale fondo dei farmaci innovativi.

Nel caso in cui non si verifichi il rimborso del medicinale, l'azienda si impegna a fornire il farmaco per il periodo di un anno o fino a quando il clinico ritiene che vi sia un beneficio continuativo per il/i paziente/i avviato/i al trattamento antecedentemente il mancato rimborso. Questo periodo è gestito attraverso un *cost-sharing*, che rappresenta una condivisione dei costi tra l'azienda e l'ente sanitario, garantendo così la continuità terapeutica per il paziente che secondo giudizio clinico possa ancora beneficiare e riducendo l'onere finanziario sostenuto dall'azienda in caso di mancato rimborso.

Di seguito la tabella che descrive il nuovo EAP rispetto alla legge 648/96 e legge 326/03:

	Richiesta	Tempi autorizzazione	Popolazione/criteri	prezzo	finanziamento	Chi fa richiesta
EAP	Dal deposito EMA e prima della decisione CHMP	Post decisione CHMP entro tre mesi dalla domanda (AIFA)	Patologie ad elevato *medical need* e farmaci con valore terapeutico aggiunto rilevante e trattamento non differibile	Libero con clausole di salvaguardia	Fondo farmaci innovativi oncologici e non oncologici	Az. Farmaceutica sentiti anche clinici/società scientifiche
Legge 648/96	Libero	N.D AIFA	Obiettivo misto tra off label ed accesso precoce. Patologie ad elevato medical need in assenza di alternativa terapeutica valida oppure criterio di economicità	Da negoziare ai sensi del D.M 2019	Ordinario SSN	Clinici, società scientifiche, associazione pazienti
Legge 326/03 (Fondo 5%)	Farmaci ancora non classificati e in attesa di commercializzazione	N.D. AIFA	Pazienti affetti da malattie rare o da patologie ad elevato medical need, farmaci orfani o che rappresentano una speranza di cura	Libero	Rimborso AIFA attingendo dal fondo 5% alimentato su base annuale dalle Aziende.	Clinici-uso nominale

Al **Think Tank ITHACA** partecipa un team di esperti nelle scienze regolatorie e un selezionato gruppo i professionisti esperti in politiche di market Access che operano nelle aziende che sostengono l'iniziativa (AstraZeneca, Beigene, BMS, Boehringer Ingelheim, Csl Vifor, Gsk, Lundbeck, MSD, Roche, Servier, Takeda, Vertex).