

La valutazione dei farmaci attraverso i registri di monitoraggio: luci ed ombre

A distanza di oltre 10 anni dall'istituzione dei Registri di monitoraggio dei farmaci da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), questo strumento ha acquisito nel tempo un ruolo sempre più centrale, essendo coinvolto in molteplici aspetti relativi alla "vita" del farmaco, dalla sua autorizzazione al commercio, al prezzo di rimborso, alle modalità con cui esso viene prescritto e dispensato, nonché alla sua valutazione clinica nel *real world*. Un farmaco innovativo e ad alto costo, soprattutto se utilizzato in ambito oncologico, quasi certamente verrà inserito in un Registro di monitoraggio immediatamente dopo la sua autorizzazione al commercio, oppure a seguito di un'estensione delle sue indicazioni terapeutiche. Ciò ha fatto sì che, secondo

quanto riportato nell'ultimo Rapporto OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali), al 31 dicembre 2015 i Registri di monitoraggio (compresi i Piani Terapeutici *web-based*) siano 196, di cui 152 attivi, 44 in fase di sviluppo e 14 chiusi¹. Le sempre più pressanti istanze dei pazienti di una maggiore rapidità dell'iter autorizzativo dei nuovi farmaci da un lato e l'alto costo delle terapie innovative dall'altro sono alla base dell'espansione di questi modelli avanzati di monitoraggio post-marketing dei trattamenti farmacologici.

A fronte dell'enorme mole di dati raccolti in questi anni, vale forse la pena tracciare un bilancio, ancorché limitato e preliminare, dei risultati ottenuti rispetto agli obiettivi istituzionali che l'AIFA si è data nell'istituire questi Registri, ovvero:

- promuovere l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci innovativi assicurando il rispetto delle condizioni registrative iniziali;
- racogliere dati post-marketing per definirne



Nelle reti

L'oncologo in un sistema complesso di comunicazione e relazioni

Carmine Pinto e Giulia Annovi

70
Il Pensiero Scientifico Editore

Nelle reti

L'oncologo in un sistema complesso di comunicazione e relazioni

di Carmine Pinto e Giulia Annovi

È un dovere di chi si occupa della cura costruire una rete attorno al malato in grado di orientarlo e sostenerlo. *Nelle reti* dà voce ad alcuni degli artefici di queste reti nei percorsi assistenziali, persone che creano nodi e legami per affrontare problemi che riguardano sanità, economia e amministrazione, che lanciano fili per agganciare il territorio, la quotidianità dei pazienti e anche la popolazione nel suo insieme.

E la Rete, nella sua accezione informatica, non è un attore secondario in questo contesto. Internet sposta costantemente in avanti la frontiera delle possibilità di informazione, di scambio e di comunicazione e, anche se a volte può confondere o perfino ingannare, rappresenta oggi un insostituibile strumento per creare e connettere nuove reti.

Nelle reti si rivolge a chi opera nell'ambito dell'Oncologia per promuovere una reale consapevolezza della Rete che lo coinvolge e lo sollecita, ma anche a chi vuole cogliere il fermento e la complessità che caratterizzano una malattia innegabilmente paradigmatica dei nostri tempi.

www.pensiero.it

numero verde 800-259620

**TABELLA 1. DATI DI SINTESI DEI REGISTRI DI MONITORAGGIO:
CONFRONTO 2014-2015**

	Numero		Δ (%) 2015-2014
	2014	2015	
Medici	24.630	28.976	17,6
Farmacisti	1554	1965	26,4
Direttori sanitari apicali	175	160	-8,6
Direttori sanitari di Presidio	1128	1115	-1,2
Approvatori regionali	48	49	2,1
Titolari AIC	43	48	11,6
Strutture sanitarie registrate	2700	2602	-3,6
Strutture sanitarie attive	1392	1583	13,7
Registri	124	138	11,3
Piani terapeutici <i>web-based</i>	11	14	27,3
Trattamenti	442.896	797.355	80,0
Pazienti	405.291	714.409	76,3

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco, Rapporto OsMed 2015.

l'efficacia e la sicurezza a medio e lungo termine nella reale pratica clinica;

- c. governare i meccanismi di rimborso sottoscritti tra l'Azienda farmaceutica e l'Agenzia regolatoria².

Rispetto al primo obiettivo, è indubbiamente difficile concepire uno strumento più avanzato ed efficace dei registri AIFA, almeno sulla carta: per ciascun farmaco è infatti prevista la compilazione da parte del medico di 4 differenti moduli presenti nella piattaforma *web-based*, che riguardano diagnosi ed eleggibilità del paziente all'inizio del trattamento, prescrizione del farmaco, rivalutazioni obbligatorie periodiche dopo un certo numero di cicli di terapia, motivazione di fine trattamento. La loro compilazione è obbligatoria ai fini della richiesta del farmaco, che comunque non potrà essere prescritto se i dati inseriti non sono compatibili con la sua scheda tecnica, e quindi con un suo appropriato utilizzo. Da questo punto di vista, i Registri consentono di arruolare pazienti la cui diagnosi corrisponde all'indicazione terapeutica e ai criteri clinici e diagnostici associati ad essa, e quindi di evitare eventuali usi impropri o errori terapeutici.

Per ciò che riguarda la valutazione dei dati di efficacia e sicurezza dei farmaci, con l'eccezione di periodici rapporti nazionali (per esempio, su Registro Farmaci Oncologici o su farmaci per l'HCV), negli ultimi 10 anni sono molto poche le pubblicazioni scientifiche che hanno preso in considerazione gli esiti clinici dei trattamenti sottoposti a Registro di monitoraggio. Peraltro, l'analisi dei dati tramite la piattaforma web è ristretta e complessa per gli stessi operatori sanitari che li generano, limitando di fatto la possibilità di produrre evidenze da parte di gruppi di ricerca diversi da quelli istituzionali. Eppure i presupposti ci sarebbero tutti: nel solo 2015 sono stati tracciati oltre 700.000 pazienti complessivamente (Tabella 1), la maggioranza dei quali appartenenti a categorie spesso poco rappresentate nei trial clinici (per esempio, anziani e donne)¹, e quindi più interessanti sul piano degli studi osservazionali. Per ciascun paziente è inoltre disponibile un record che include la storia clinica, gli esami strumentali e di laboratorio, la terapia e le motivazioni della sua eventuale interruzione (tossicità del farmaco, fallimento terapeutico, etc).

Infine, relativamente alla gestione attraverso i Registri dei rimborsi, come già accennato, la scheda di monitoraggio *web-based* dei farmaci è finalizzata a garantire non solo l'appropriatezza prescrittiva, ma anche l'applicazione dei termini fissati negli accordi negoziali con le Aziende farmaceutiche nell'ambito del *risk sharing*. I diversi modelli di rimborso condizionato finora previsti (*cost sharing*, *payment by results*, *risk sharing* e *success fee*) garantiscono, con modalità diverse, una quota di rimborso sul prezzo di mercato associata all'utilizzo di alcuni dei farmaci sottoposti a monitoraggio, specialmente quelli il cui rapporto rischio/beneficio, al momento dell'immissione in commercio, presentava un certo grado di incertezza². I servizi sanitari inglese ed italiano sono stati i primi ad introdurre queste tipologie di accordi di accesso al mercato su farmaci specifici, definiti rispettivamente *Managed Entry Agreements* (MEA) in Italia e *Patient Access Schemes* (PAS) in Inghilterra e Galles³⁻⁵.

Nel corso del 2015 l'AIFA ha attivato progressivamente alcune delle procedure di applicazione dei MEA, consentendo agli stakeholder coinvolti (farmacisti, aziende produttrici, istituzioni regolatorie regionali, etc) di utilizzare le funziona-

**TABELLA 2. RIMBORSI OTTENUTI (IN EURO),
DISTINTI PER ANNO DI COMPETENZA (OVVERO QUELLO
COINCIDENTE ALLA DATA DI FINE TRATTAMENTO),
PER I 93 REGISTRI PER I QUALI SONO ATTIVE
LE FUNZIONALITÀ MEA ALLA DATA DEL 31 DICEMBRE 2015**

Regione	2013	2014	2015
Abruzzo	754.356	737.861	2.894.236
Basilicata	157.358	346.310	1.686.051
Calabria	509.904	820.942	3.361.440
Campania	1.812.017	3.752.312	11.214.264
Emilia-Romagna	2.024.678	2.923.245	21.188.859
Friuli Venezia Giulia	724.636	1.366.987	3.083.935
Lazio	1.953.724	3.125.440	20.223.980
Liguria	803.066	1.344.644	7.358.689
Lombardia	4.152.721	6.675.360	45.156.685
Marche	783.548	1.263.384	3.696.711
Molise	13.142	65.107	45.953
Piemonte	1.461.699	3.030.216	12.326.783
PA Bolzano	176.922	220.755	1.442.176
PA Trento	243.577	425.554	1.274.312
Puglia	1.234.505	2.427.611	17.246.881
Sardegna	441.951	882.818	6.173.925
Sicilia	1.436.662	3.266.436	9.874.371
Toscana	1.676.178	3.102.553	17.544.249
Umbria	487.004	463.883	1.710.340
Valle d'Aosta	60.619	86.078	729.363
Veneto	1.608.252	3.495.332	16.371.006
Totale	22.516.519	39.822.829	204.604.209

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco, Rapporto OsMed 2015.

lità previste dalla piattaforma dei Registri per espletare le procedure relative al *risk sharing*. La Tabella 2 riporta i rimborsi ottenuti per i 93 Registri per i quali sono attive le funzionalità MEA alla data del 31 dicembre 2015. Da questi dati emerge un trend in crescita dei rimborsi ottenuti da quasi tutte le Regioni italiane nel corso degli anni osservati, dovuto probabilmente al maggior numero di Registri e di MEA attivati progressivamente nel corso del 2015¹. Quello che invece è mancato è un reale percorso di *Health*

Technology Assessment (HTA) legato ai Registri e ai rimborsi, finalizzato a rivalutare sistematicamente il rapporto costo/efficacia dei farmaci in monitoraggio in base ai dati provenienti dalla 'real life', e a considerare, in funzione dei risultati ottenuti, una eventuale rinegoziazione del prezzo con l'Azienda produttrice^{2,3}.

Non va infine dimenticato che, parallelamente al crescente numero dei farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio, è in costante crescita anche il carico amministrativo dei clinici e farmacisti coinvolti, attività che ruba tempo a quella assistenziale ed ha comunque un costo, sebbene difficilmente quantificabile.

Una possibile soluzione potrebbe essere quella di sfruttare le competenze dei farmacisti ospedalieri per creare in ogni Azienda delle professionalità esperte nella gestione del sistema dei Registri, dalla prescrizione dei farmaci alla loro dispensazione ed eventuale rimborso. Il maggior supporto derivante dall'affidamento di tali attività ad un professionista esperto del farmaco consentirebbe di sfruttare al meglio le potenzialità che tale sistema offre nell'ambito dell'appropriatezza clinica e della sostenibilità economica.

Giovanni Polimeni, Valentina Isgrò,

Achille P. Caputi

UOSD Farmacologia Clinica,

AOU Policlinico G. Martino di Messina

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali, Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2015.
2. Montilla S, Xoxi E, Russo P et al. Monitoring registries at Italian Medicines Agency: fostering access, guaranteeing sustainability. *Int J Technol Assess Health Care* 2015; 31 (4): 210-213.
3. Garattini L, Curto A. Performance-based agreements in Italy: 'Trendy outcomes' or mere illusions? *Pharmacoeconomics* 2016; 34 (10): 967-9.
4. Carlson JJ, Gries KS, Yeung K et al. Current status and trends in performance-based risk-sharing arrangements between healthcare payers and medical product manufacturers. *Appl Health Econ Health Pol* 2014; 12: 231-238.
5. Towse A, Garrison LP jr. Can't get no satisfaction? Will pay for performance help? *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 93-102.