LA RISORSA FARMACO

IL CICLO DI VITA…CHE ALLUNGA LA VITA

Farmaci Innovativi e Farmaci Orfani: quale programmazione

ADRIANO VERCELLONE
DIPARTIMENTO FARMACEUTICO
ASL NA 3 SUD

Napoli, 7 Dicembre 2019

Farmaci Orfani

I FARMACI ORFANI

- **Malattia rara:** è una patologia che colpisce un numero ristretto di persone rispetto alla popolazione generale.
  - limite stabilito in Europa: 5 persone affette ogni 10.000.

  Si stimano più di 30 milioni di pazienti in Europa e 2-3 milioni in Italia.

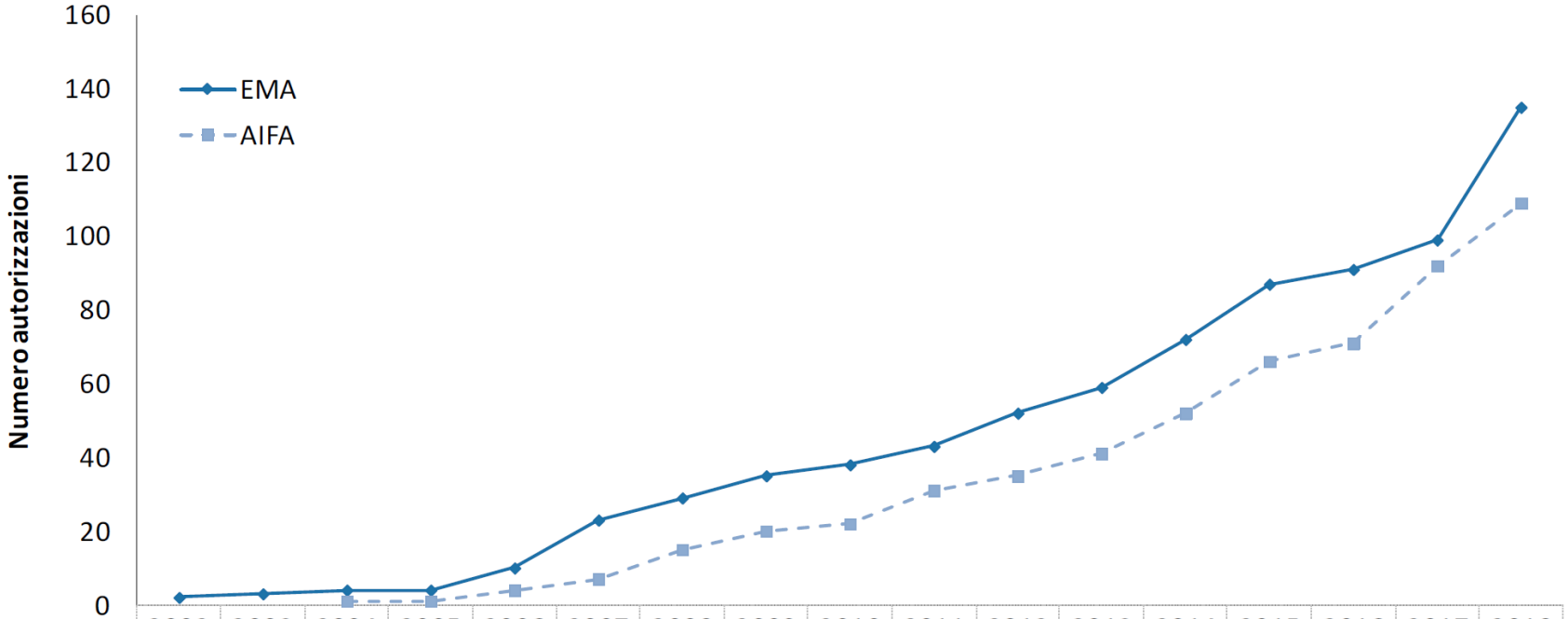
- Sono patologie caratterizzate da:

- difficoltà diagnostiche;
- carenza di informazioni, di assistenza e di conoscenze scientifiche;
- disuguaglianze e difficoltà nell'accesso al trattamento e alle cure.

- **Farmaco orfano**: è un *"...medicinale destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una malattia rara che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica..."* .

* Regolamento (CE) N. 141/2000 della Commissione del 22 Gennaio 2000

Farmaci Orfani autorizzati EMA ed approvati AIFA



	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
EMA	2	3	4	4	10	23	29	35	38	43	52	59	72	87	91	99	135
AIFA			1	1	4	7	15	20	22	31	35	41	52	66	71	92	109

Fonte: Rapporto Osmed 2018

Farmaci Orfani autorizzati EMA ed approvati AIFA

Nel 2018 l'EMA ha concesso l'autorizzazione per ventuno farmaci orfani.

Negli ultimi 17 anni, su un totale di 135 farmaci orfani autorizzati dall'EMA, 109 di questi (inclusi i 9 prodotti classificati con la fascia di rimborsabilità C-nn) risultano commercializzati in Italia al 31 dicembre 2018. Dei ventisei rimanenti, per 6 medicinali non è stata mai presentata la relativa domanda di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo da parte dell'azienda farmaceutica, per 11 medicinali è stata fatta domanda di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo ma l'*iter* di negoziazione ancora non si è concluso, 2 sono i farmaci in classe C (quindi disponibili ma non rimborsati dal SSN), mentre, gli altri 7 farmaci sono comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648/96 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l'AIFA mette a disposizionedei pazienti.

È interessante notare che più della metà dei farmaci inclusi nella lista AIFA dei medicinali orfani è sottoposta a un Registro di monitoraggio e a poco più del 30%, in fase di contrattazione del prezzo e rimborso, è stato applicato una Managed Entry Agreement (MEA). Circa il 10% dei farmaci, inoltre, ha anche ottenuto il requisito dell'innovatività.

Fonte: Rapporto Osmed 2018

Impatto di spesa e consumo dei farmaci orfani

Anno	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Spesa farmaci orfani (milioni)	657	800	671	917	1.060	1.212	1.393	1.599	1.781
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	3,50	4,20	3,50	4,67	5,31	5,49	6,13	7,20	8,10
Consumo (DDD) farmaci orfani (milioni)	6,6	7,5	5,9	7,5	8,5	10,3	11,4	12,7	12,2
Incidenza % farmaci orfani sul consumo	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05

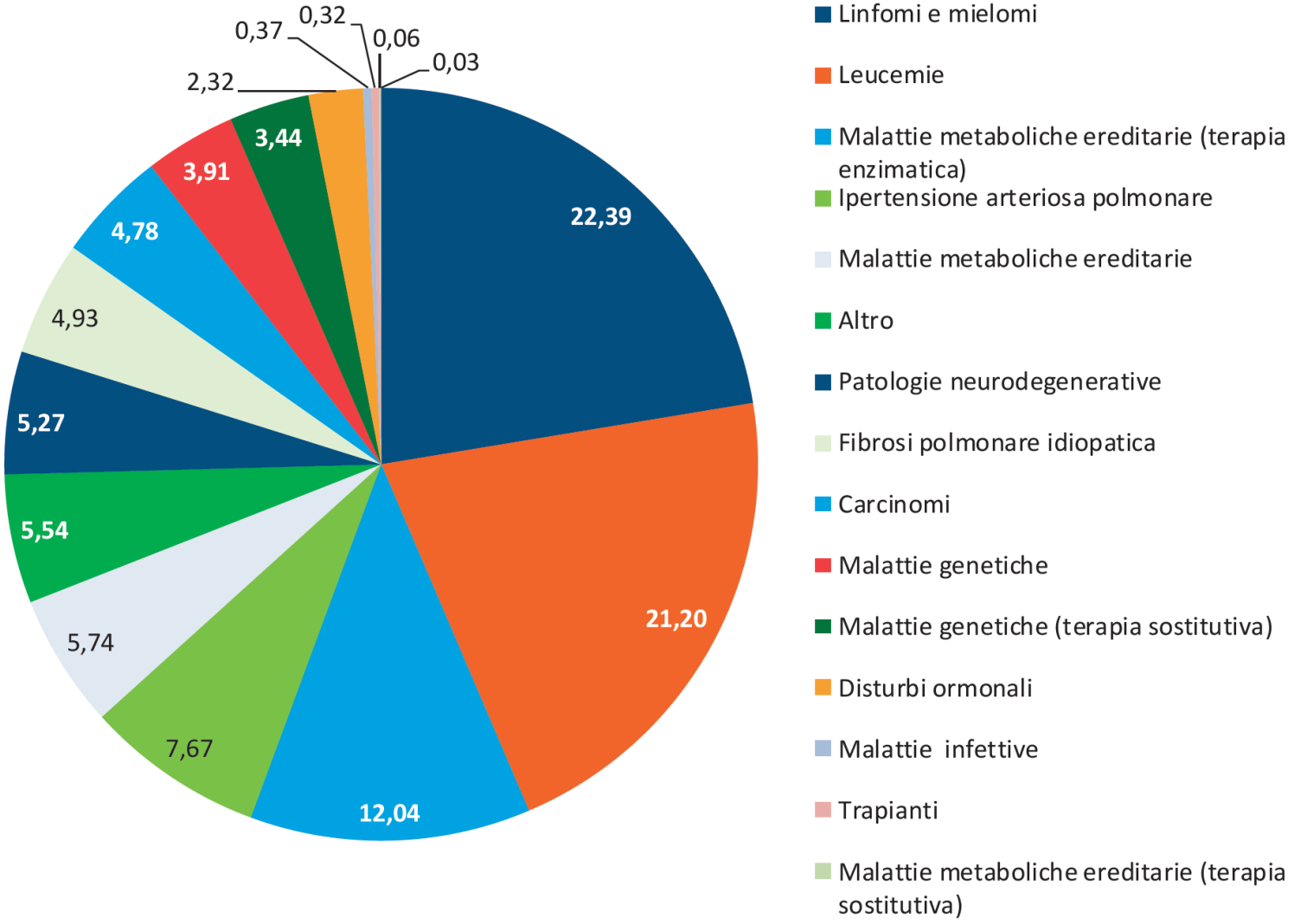
Fonte: Rapporto Osmed 2018

Spesa e consumo dei farmaci orfani per Regione

Regione	Spesa	DDD	Inc.%* spesa	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die
Piemonte	123.802.013	853.797	7,0	26,9	0,51
Valle d'Aosta	1.907.835	15.158	0,1	14,7	0,32
Lombardia	247.784.161	1.602.052	13,9	24,7	0,44
PA Bolzano	12.079.813	90.686	0,7	24,4	0,50
PA Trento	11.866.663	74.035	0,7	22,3	0,38
Veneto	145.626.135	943.808	8,2	29,5	0,52
FriuliVG	38.758.960	263.031	2,2	29,9	0,56
Liguria	50.352.233	364.095	2,8	29,0	0,57
Emilia R.	146.593.916	1.033.834	8,2	32,1	0,62
Toscana	116.298.644	745.203	6,5	29,6	0,52
Umbria	32.184.291	248.426	1,8	34,8	0,74
Marche	51.147.779	395.949	2,9	32,3	0,68
Lazio	179.447.542	1.215.230	10,1	31,0	0,57
Abruzzo	41.737.777	308.361	2,3	31,1	0,63
Molise	8.823.270	75.937	0,5	27,8	0,66
Campania	178.752.156	1.155.183	10,0	33,4	0,59
Puglia	139.158.104	1.023.339	7,8	35,2	0,71
Basilicata	19.134.908	144.866	1,1	33,7	0,70
Calabria	62.791.509	431.017	3,5	33,2	0,62
Sicilia	135.515.137	871.094	7,6	28,1	0,49
Sardegna	37.149.354	322.426	2,1	22,0	0,52
Italia	**1.780.912.201**	**12.177.527**	**100,0**	**29,4**	**0,55**
Nord	778.771.729	5.240.496	43,7	27,5	0,51
Centro	379.078.257	2.604.808	21,3	31,0	0,58
Sud e isole	623.062.215	4.332.224	35,0	31,3	0,60

Fonte: Rapporto Osmed 2018

Spesa farmaci orfani per area terapeutica



Fonte: Rapporto Osmed 2018

Quadro normativo europeo per farmaci orfani

- ***Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente i medicinali orfani.***
  Stabilisce i criteri e la procedura per ottenere la **designazione**
  Istituzione del *COMP* (*Committee for Orphan Medicinal Products*)
  Incentivi economici**:**
  - **Esclusività di mercato (10 anni);**
  - Assistenza per l'elaborazione dei protocolli;
  - Accesso diretto alla Procedura centralizzata di registrazione;
  - Esenzioni dai diritti;
  - Scientific advice gratuito;
  - Priorità all'accesso ai programmi di ricerca europei.

- ***Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione del 27 aprile 2000.***
  Definizione dei concetti di medicinale «simile» e «clinicamente superiore».

- ***Raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02).***
  Sviluppo di piani nazionali e strategie per le malattie rare (PNMR 2013-2016), network europeo sulla valutazione del valore aggiunto clinico dei farmaci orfani, sostegno alla ricerca, coinvolgimento delle associazioni di pazienti.

Esclusività di mercato

Dopo aver concesso un'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio la Comunità e gli Stati membri:

- Non accettano altre domande di autorizzazione;
- Non concedono altre autorizzazioni per medicinali analoghi esistenti con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di 10 anni.

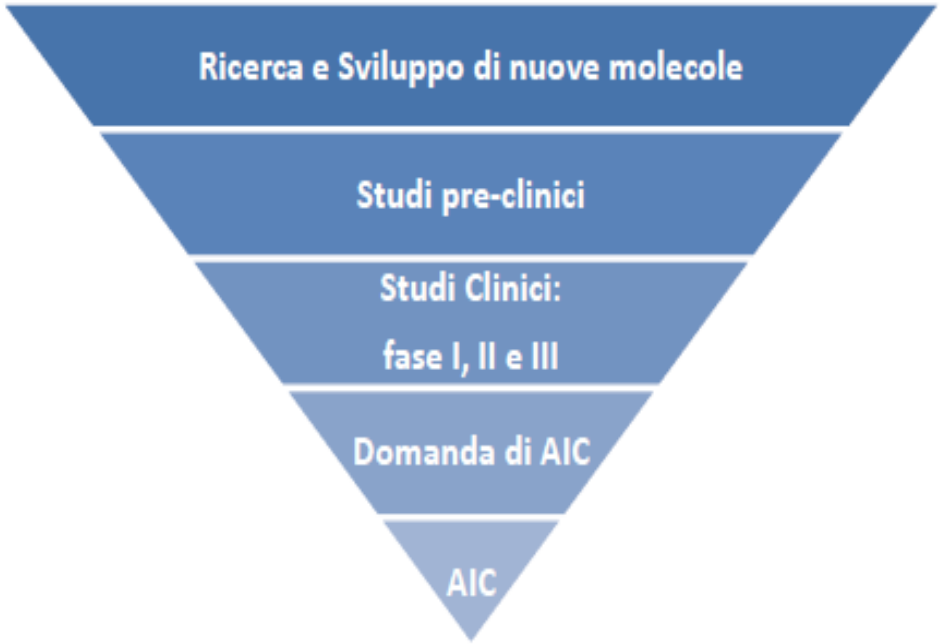
  Questo periodo può essere ridotto a 6 anni alla scadenza del quinto.

Dalla designazione all'Autorizzazione

Ben pochi farmaci designati **orfani** raggiungono **l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**

Farmaci designati Orfani — **1163**

Farmaci Orfani autorizzati — **93**



Dall'implementazione del Regolamento in Europa più di **1100** farmaci hanno ottenuto la **designazione orfana** e soltanto **93** sono stati **Autorizzati all'Immissione in Commercio**.

Fonte: European Medicines Agency/Rare disease (orphan) designations

Procedure per l'ottenimento AIC

- ***Procedura di autorizzazione centralizzata****, con modalità* ***standard o condizionata****, rappresenta la principale regola di accesso.*

- ***Procedura condizionata (under conditional approval)*** ha una validità autorizzativa annuale ed è rinnovabile annualmente, purchè:

  - Esista un rapporto beneficio/rischio positivo
  - Il medicinale deve rispondere a esigenze mediche insoddisfatte
  - I benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superano i rischi inerenti al fatto che occorrono ancora dati supplementari
  - Il richiedente dovrà fornire in seguito i dati clinici completi, una volta terminati gli studi sulla sicurezza ed efficacia del prodotto per il completamento dei dati clinici e ottenuto il parere favorevole del CHMP, seguirà un'autorizzazione centralizzata non più subordinata a obblighi da parte del richiedente.

Procedure per l'ottenimento AIC

Procedura di autorizzazione centralizzata «circostanze eccezionali»

(approval under exceptional circumstances)

I casi per i quali sono indicati questi medicinali sono tanto rari che il richiedente non può essere ragionevolmente obbligato a fornire informazioni complete:

- Il grado di sviluppo della scienza non consente di dare le informazioni complete;
- I principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere dati informativi.

Le modalità di accesso alla cura di una malattia rara in Italia

…….in alternativa, per mancanza dell'AIC di un farmaco orfano indicato per una malattia rara, un paziente può accedere al medicamento attraverso una delle seguenti norme:

1. ***Legge 648/1996***

2. ***Legge 326 del 2003***, art.48 (Fondo AIFA)

3. ***D.M.8 maggio 2003*** "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" D.M. 07.09.2017 «Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica».

4. ***Legge 94 del 1998*** («Legge Di Bella»).

Le Leggi ai punti 2,3,4, si differenziano dalla Legge 648, poiché disciplinano la prescrizione del farmaco sul singolo paziente, su base nominale.

Come incoraggiare la cura delle malattie rare?

1. *Decreto Balduzzi*: classe Cnn e procedura accelerata di P&R (CHMP positive opinion)
2. *Decreto del Fare*: procedura P&R 100 giorni
3. *Spending review* D.L. 95/2012: novellato dalla Legge di Stabilità 2013
4. *Determinazione AIFA n.10* del 27/02/2014 ed elenco dei farmaci orfani

Il Decreto Balduzzi: le novità introdotte

(Decreto- Legge n.158/2012 convertito in legge 189/2012)

- **Separazione del procedimento autorizzativo dal procedimento di rimborsabilità**:

- L'Azienda farmaceutica interessata può presentare all'AIFA **la domanda di classificazione e di avvio della procedura di contrattazione del prezzo** soltanto dopo aver ottenuto l'AIC del medicinale.
- L'AIFA comunica le proprie determinazioni all'interessato entro 180 giorni dal ricevimento della domanda.

- A norma del Regolamento (CE) N.141/2000, le aziende farmaceutiche possono anticipare la richiesta di negoziazione del prezzo di **un farmaco orfano e/o di eccezionale rilevanza terapeutica** anche prima della pubblicazione della decisione comunitaria sulla GUCE, ovvero appena espresso il parere positivo del CHMP.
- I farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione sulla rimborsabilità vengono classificati in una **fascia specifica** (**C-nn)**, garantendone l'immediata possibilità di impiego.

Legge del fare

(Decreto-Legge n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con L. n. 98/2013)

5-bis . L'AIFA valuta ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del SSN i FO e di eccezionale rilevanza terapeutica, in **via prioritaria** e dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti; in tal caso l'AIFA applica il cosiddetto **«fast track autorizzativo»**, fornendo al richiedente le proprie determinazioni in merito alla domanda di classificazione e di avvio della contrattazione del prezzo entro **100 giorni.**

5-ter. In caso di **mancata presentazione** entro 30 giorni dal rilascio dell'AIC di un FO o di un farmaco di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA **sollecita** l'azienda titolare della relativa AIC a presentare la domanda di classificazione entro i successivi 30 giorni. Decorso inutilmente tale termine, viene data informativa sul sito istituzionale dell'AIFA e viene meno la collocazione nella Fascia C/nn.

Legge 135/2012

Ha previsto dei **meccanismi di tutela di tipo economico** per i titolari di medicinali orfani:

- In caso di sforamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera a livello nazionale, **i titolari di medicinali orfani** per quanto di loro competenza **vengono esclusi dal ripiano**, tale onere viene attribuito a tutte le altre aziende titolari di medicinali coperti da brevetto in proporzione al proprio fatturato (art. 15, comma 8, lettere i e i-bis, della L. n. 135/2012, come modificato dall'art. 1, comma 228, della L. 27 dicembre 2013, n. 147).

Elenco dei farmaci Orfani AIFA

Legge 148/2018
(Legge di Stabilità 2019)

Ha modificato, a partire dal 2019, la lista dei farmaci orfani AIFA.

La lista conterrà solo quelli autorizzati dall'EMA in classe A e H in commercio in Italia e che non hanno ancora esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato, escludendo i cosiddetti Orfhan Like e i farmaci inseriti nel registro Orphanet

Il perché di queste norme (1/4)

ASSENZA DI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

- I tetti possono essere applicabili laddove vi siano farmaci che abbiano alternative terapeutiche. I famaci orfani sono per definizione indicati per patologie senza alternative terapeutiche.

- A differenza degli altri farmaci dove le nuove molecole combattono con quelle già in commercio per le quote di mercato (per cui il *sovra-budget* di un prodotto equivale al *sotto-budget* di uno o più prodotti in concorrenza), per i farmaci orfani la spesa è per definizione incrementale, non essendoci farmaci già in commercio da scalzare dal mercato.

- **Utilizzare il criterio della spesa storica, come per gli altri farmaci, per definire i budget dei FO vorrebbe dire di fatto limitare l'accesso al FO ai soli pazienti già in trattamento.**

Il perché di queste norme (2/4)

IMPOSSIBILITA' DI NON FORNIRE IL FARMACO

- Una azienda farmaceutica con farmaci ospedalieri tradizionali all'approcciarsi del tetto di spesa può, legittimamente e senza nocumento per i pazienti, non rispondere alla prossima gara o richiesta d'offerta e quindi non fornire il prodotto perché comunque altre aziende lo faranno in sua vece.
- Di contro una azienda farmaceutica con FO non può non rispondere ad una gara o richiesta di offerta all'approssimarsi del tetto di spesa, poiché nessun altra azienda potrà assicurare ai pazienti il farmaco di cui abbisognano.

Il perché di queste norme (3/4)

INAPPLICABILITA' DELL'INCREMENTO PERCENTUALE

- Nei calcoli di applicazione dei Budget alle aziende farmaceutiche tradizionali si prevedono piccoli aumenti (o diminuzioni) alla spesa storica a seconda del fondo disponibile e dell'eventuale lancio di nuovi prodotti.
- Un FO non di rado può essere usato anche da soli 10 pazienti: l'incremento (o la perdita) di un paziente porta conseguentemente ad aumenti (o diminuzioni) di fatturato del 10%.
- Per questo il budget dei FO va quindi commisurato al numero di pazienti prevalenti ed incidenti e anche alla cronicità della patologia, ove presente.

Il perché di queste norme (4/4)

TRE ESEMPI ILLUSTRATIVI

2010	2011	Δ
NAGLAZYME (mucopolisaccaridosi 6)		
: 14	: 15	+ 1 pz
Incremento fatturato		+ 8%
ALDURAZYME (mucopolisaccaridosi 1)		
: 22	: 26	+ 4 pz
Incremento fatturato		+ 8%
ELAPRASE (mucopolisaccaridosi 2)		
: 53	: 52	- 1 pz
Incremento fatturato		- 4%

Da questa tabella risulta evidente che **variazioni anche minime del numero di pazienti sono legate a variazioni di fatturato «fuori scala» rispetto agli incrementi di budget mediamente concessi da Aifa** (1-3% nei budget territoriali, e prevedibilmente inferiori per l'ospedaliera).

Disciplina uso *Off-Label* dei farmaci

Legge n.79/2014 aggiornamento
Legge 648/1996

- «…Possibilità di inserire un farmaco *off-label* per una determinata indicazione nella lista 648, purchè l'indicazione sia conforme alla ricerca condotta in ambito di comunità medico-scientifico, secondo parametri di economicità e appropriatezza…».
- Due nuovi aspetti della L. 79 del 2014:

1. **Possibilità di inserire un farmaco *off-label*** in lista 648 anche in presenza di altra **alternativa terapeutica** tra farmaci autorizzati.
2. Riferimento a parametri di economicità e di appropriatezza.

Disciplina uso Off-Label dei farmaci

Legge n.79/2014 aggiornamento
Legge 326/2003(Fondo AIFA)

Due nuovi aspetti della L. 79 del 2014 :

1. Introdotta una modifica alla destinazione del fondo a disposizione di AIFA, consentendo anche alle Regioni e alle società scientifiche nazionali del settore clinico di specifico interesse di accedere a tale Fondo.
2. Viene ribadito che il 50% di detto Fondo sia destinato alla ricerca indipendente sui medicinali.

Fondo AIFA

- La legge 326/2003 ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per l'impiego di Farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di Farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.
- Tale contributo corrisponde al 5% delle spese annuali per attività di promozione che le Aziende farmaceutiche destinano ai medici.

Fondo AIFA

Valore Economico

Attualmente infatti l'uso off-label di farmaci riconducibili al fondo avviene già a carico del SSN:

- Nel 2018 Il Fondo per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, ammontava a circa 18.3 milioni di euro.

Fonte: Rapporto Osmed 2014

- L’AIFA è stata la prima agenzia regolatoria europea ad inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica indipendente, incentivando anche lo sviluppo di FO attraverso il finanziamento di studi clinici no profit.
- La ricerca indipendente è finanziata tramite il fondo 5% (legge 326/2003) ed è rivolta a tutti i ricercatori italiani di istituzioni pubbliche e no profit.

Sperimentazioni in malattie rare

Sperimentazioni in malattie rare per Promotore profit/no profit, nazionali e internazionali

SC autorizzate nel 2015: 672 di cui 167 (24,9%) in malattie rare

Tipo Promotore	Nazionali SC (%)	Internazionali SC (%)	Totale SC (%)
Profit	1 (4,8)	138 (94,5)	139 (83,2)
No profit	20 (95,2)	8 (5,5)	38 (16,8)
TOTALE	21 (12,6)	146 (86,4)	167 (100,0)

Tabella 8.1.1 Quadro sinottico dei principali requisiti per accedere al farmaco orfano sulla base delle diverse normative vigenti

Requisito	Legge 648/96	Legge 326/2003	D.M. 7 settembre 2017	Legge 94/98
Mancanza di valida alternativa terapeutica	SI	Non esplicitato	SI	SI
Consenso informato del paziente	SI	Non esplicitato	SI	SI
Documentazione scientifica a supporto	Risultati studi di fase II (per farmaci in sperimentazione)	Relazione clinica del paziente	Studi di fase III, o in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita studi clinici già conclusi di fase II. In caso di malattie rare o tumori rari, studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi, che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale (non applicabile a terapie avanzate)	Almeno risultati studi di fase II, positivamente conclusi
Assunzione di responsabilità del medico	SI	Non esplicitato	SI	SI
Trasmissione dei dati di monitoraggio	AIFA e Assessorato regionale (solo per la lista "classica" o "storica")	-	Notifica della documentazione relativa alle richieste di medicinali formulate ai sensi del D.M. 7/9/2017 e approvate dal Comitato Etico locale	-
Contribuente al costo della terapia	SSN	AIFA	Fornitura gratuita da parte dell'Azienda Farmaceutica	Cittadino, tranne in caso di ricovero

Fonte: Rapporto Osmed 2018

Conclusioni

- Nonostante che il numero dei farmaci orfani approvati in Europa dalla emanazione del regolamanto EU 141/2000 sia significativo, ancora alcune migliaia di malattie rare non hanno un trattamento farmacologico efficace.
- In Italia è disponibile l'81% dei farmaci orfani approvati da EMA e il 70% è rimborsato dal SSN.
- I farmaci orfani hanno delle peculiarità, quali ad esempio la mancanza di alternative terapeutiche e il numero ridotto di pazienti trattati, che fan si che le regole di contenimento della spesa farmaceutica, applicabili ai farmaci comuni che hanno alternative terapeutiche, non possono trovare applicabilità.
- L'Italia grazie sia alla ricerca clinica svolta nel Paese e sia alla legislazione (legge 648/96, legge 135/2012, decreto 158/2012) è ai primi posti nel mondo per l'accesso a cure efficaci ed ai farmaci orfani da parte dei pazienti con malattie rare.

  - **Un primato da difendere e rafforzare.**

Farmaci Innovativi

Innovazione

Un nuovo trattamento è **realmente innovativo** quando offre al paziente **benefici maggiori** rispetto alle opzioni precedentemente disponibili in termini di **efficacia, sicurezza e convenienza.**

"Dichiarazione dell'ISDB (International Society of Drugs Bulletins) sull'innovazione nel campo dei medicinali"

NON TUTTI I FARMACI NUOVI SONO INNOVATIVI!

Valore dell'innovazione

Valore terapeutico	Farmaci efficaci per malattie non adeguatamente trattate o che migliorano i trattamenti disponibili
Valore sociale	Vantaggi per la salute pubblica,
Qualità della vita	Vantaggi clinici, quali riduzione di effetti collaterali, migliore efficacia rispetto ai trattamenti esistenti, migliore aderenza alla terapia

Nel settore dei farmaci, possono esistere molti punti di vista diversi (e tutti legittimi) sull' innovazione

Table S2 | **The usefulness of therapeutic innovations from different perspectives**

Perspective	Usefulness of therapeutic innovations
Patients	Improved health care (survival; quality of life, including relief of symptoms with few adverse reactions; convenience)
Prescribers and health-care systems	More satisfactory and more efficient health care
Societies	Increased communal health and wealth (more jobs; support for the elderly; a better environment)
Governments	Increased income; improved economy; improved health of the nation
Pharmaceutical companies	Reduced production costs; increased profits from sales

Nature Reviews Drug Discovery 11 : 253-4; 2012

Legge 11 dicembre 2016, n. 232
(Legge di bilancio 2017)

istituzione di due fondi (500 M + 500 M)
per i farmaci innovativi e i farmaci oncologici innovativi

Obiettivi:

* garantire, armonizzandolo sul territorio nazionale, un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili;
* valorizzare e incentivare lo sviluppo di farmaci che offrano sostanziali benefici terapeutici per i pazienti.

Criteri per la valutazione dell'innovatività Determina AIFA n. 1535/2017

Tre domini di valutazione basati su *un* ***approccio multidimensionale*** :

1. **bisogno terapeutico**
2. **valore terapeutico aggiunto**
3. **qualità delle prove/robustezza degli studi** (valutati con il metodo GRADE) (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series)

   - Innovatività terapeutica
   - Innovatività terapeutica potenziale o condizionata

Livelli di innovatività

- **Innovatività terapeutica (*importante*),** alla quale sono associati l'inserimento nel fondo dei farmaci innovativi, i benefici economici previsti dalla legge (sospensione delle riduzioni di legge del 5% determine AIFA luglio e settembre 2006) e l'inserimento nei Prontuari Regionali nei termini previsti dalla legge; tale riconoscimento ha una validità massima di 36 mesi, fatta salva l'acquisizione di nuove evidenze che ne impongono la rivalutazione.

- **Innovatività terapeutica potenziale o condizionata**, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Regionali e che prevede una rivalutazione obbligatoria in tempi successivi (*ad es. 18 mesi, corrispondenti alla metà del periodo di "validità'" del riconoscimento).*

Benefici economici dello status di innovatività

- I farmaci innovativi beneficiano della **sospensione** di entrambe le riduzioni di legge del 5% (Determinazione AIFA 3 luglio 2006 e Determinazione AIFA 27 settembre 2006).
- Rispetto al governo della spesa farmaceutica, i farmaci innovativi non sono soggetti a vincoli di budget. Infatti, in caso di superamento del tetto della spesa farmaceutica nazionale, qualora la spesa dei farmaci innovativi superi il valore del fondo fissato a inizio anno, i farmaci innovativi **non partecipano al ripiano**. La Legge di Stabilità 2015 ha introdotto un limite di salvaguardia stabilendo che, nel caso in cui il medicinale innovativo ecceda un fatturato di 300 milioni di euro, l'azienda farmaceutica titolare del medicinale in questione deve contribuire a ripianare il 20% del valore dello sfondamento.
- La Legge di Bilancio 2017 ha inoltre previsto uno specifico finanziamento per l'acquisto di farmaci innovativi con l'istituzione di **due fondi ad hoc**: un fondo dedicato esclusivamente all'acquisto dei medicinali oncologici innovativi e uno per le restanti classi di medicinali innovativi con una dotazione di 500 milioni di euro annui per il triennio 2017-2019 per ciascuno.

Farmaci Innovativi: i criteri

Determina AIFA n. 1535/2017 «Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi della L. 232/2016

Bisogno Terapeutic

o (alternative terapeutiche)

- Massimo
- Importante
- Moderato
- Scarso
- Assente

Valore terapeutico aggiunto

- Massimo
- Importante
- Moderato
- Scarso
- Assente

Qualità delle prove

Metodo GRADE

- Alta
- Moderata
- Bassa
- Molto bassa

Bisogno terapeutico

La valutazione considera l'eventuale disponibilità di **altre opzioni terapeutiche** per la patologia in oggetto e quanto l'introduzione in commercio del farmaco sia necessaria per dare risposta alle **esigenze terapeutiche** di una specifica popolazione di pazienti.

Valore terapeutico aggiunto

Inteso come **entità del beneficio clinico** rispetto alle alternative disponibili nel trattamento di una patologia grave (intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita) su **endpoint clinicamente rilevanti**.

Valore terapeutico aggiunto

Per i **farmaci oncologici** il gold standard è la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS).

La mancanza di dati di OS dovrà essere adeguatamente giustificata e, **in relazione al tipo di neoplasia ed al setting terapeutico**, potranno essere considerati la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival, PFS), la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS), la durata della risposta completa o altri esiti surrogati di cui, **anche in base all'entità dell'effetto**, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico. Nella valutazione dell'adeguatezza dell'esito selezionato, si terrà conto anche del relativo profilo di tossicità.

Qualità delle evidenze secondo GRADE

- La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco dipende dalla qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA decide di adottare il metodo **GRADE** (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
- In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare:

* alta
* moderata
* bassa
* molto bassa

Underlying methodology	Quality rating
Randomized trials; or double-upgraded observational studies.	High
Downgraded randomized trials; or upgraded observational studies.	Moderate
Double-downgraded randomized trials; or observational studies.	Low
Triple-downgraded randomized trials; or downgraded observational studies; or case series/case reports.	Very low

Griglia di valutazione GRADE

Qualità delle prove	Disegno di studio	Ridurre la categoria di attribuzione se:	Aumentare la categoria di attribuzione se:
ALTA	**Studio randomizzato RCT**	**Qualità dello studio (risk of bias):** - Limiti gravi **(-1 punto)** - Limiti molto gravi **(-2 punti)** **Incoerenza (inconsistency):** - Incoerenza dei risultati di studi diversi (o di sottogruppi) sullo stesso quesito **(- 1 punto)** - Grave incoerenza dei risultati di studi diversi (o di sottogruppi) sullo stesso quesito **(- 2 punti)** **Non trasferibilità dei risultati (indirectness):** - Alcune incertezze **(- 1 punto)** - Importanti incertezze **(- 2 punti)** **Imprecisione/dati insufficienti ampi intervalli di confidenza (sparse data)** - Grave imprecisione (- 1 punto) - Molto grave imprecisione **(- 2 punti)** **Pubblicazione selettiva dei dati (Publication and reporting bias):** - Fortemente sospettabile **(-1 punto)** - Molto fortemente sospettabile **(-2 punti)**	**Associazione intervento-esito:** - Associazione forte (se RR* >2 o RRR* 50% sulla base di prove concordanti **da due o più studi** osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile)(+**1punto)** - Associazione molto forte (RRR* 80% o RR* 5-10) (**+2 punti**) Evidenza di **gradiente dose-risposta (+1 punto)** Permanenza di effetto anche se ridotto eliminati i possibili **fattori di confondimento e bias (+1 punto)**
MODERATA			
BASSA	**Studio osservazionale**		
MOLTO BASSA			

BISOGNO TERAPEUTICO	VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO	QUALITA' DELLE PROVE
MASSIMO	MASSIMO	ALTA
IMPORTANTE	IMPORTANTE	MODERATA
MODERATO	MODERATO	BASSA
SCARSO	SCARSO	MOLTO BASSA
ASSENTE	ASSENTE	

FARMACO INNOVATIVO

BISOGNO TERAPEUTICO	VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO	QUALITA' DELLE PROVE
MASSIMO	MASSIMO	ALTA
IMPORTANTE	IMPORTANTE	MODERATA
MODERATO	MODERATO	BASSA
SCARSO	SCARSO	MOLTO BASSA
ASSENTE	ASSENTE	

FARMACO NON INNOVATIVO

BISOGNO TERAPEUTICO	VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO	QUALITA' DELLE PROVE
MASSIMO	MASSIMO	ALTA
IMPORTANTE	IMPORTANTE	MODERATA
MODERATO	MODERATO	BASSA
SCARSO	SCARSO	MOLTO BASSA
ASSENTE	ASSENTE	

FARMACO ?

BISOGNO TERAPEUTICO	VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO	QUALITA' DELLE PROVE
MASSIMO	MASSIMO	ALTA
IMPORTANTE	IMPORTANTE	MODERATA
MODERATO	MODERATO	BASSA
SCARSO	SCARSO	MOLTO BASSA
ASSENTE	ASSENTE	

Le situazioni intermedie sono sempre valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati.

FARMACI PER MALATTIE RARE

BISOGNO TERAPEUTICO	VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO	QUALITA' DELLE PROVE
MASSIMO	MASSIMO	ALTA
IMPORTANTE	IMPORTANTE	MODERATA
MODERATO	MODERATO	BASSA
SCARSO	SCARSO	MOLTO BASSA
ASSENTE	ASSENTE	

Riassumendo, in una prospettiva SSN…

- L'innovazione deve rappresentare un **vantaggio terapeutico.**

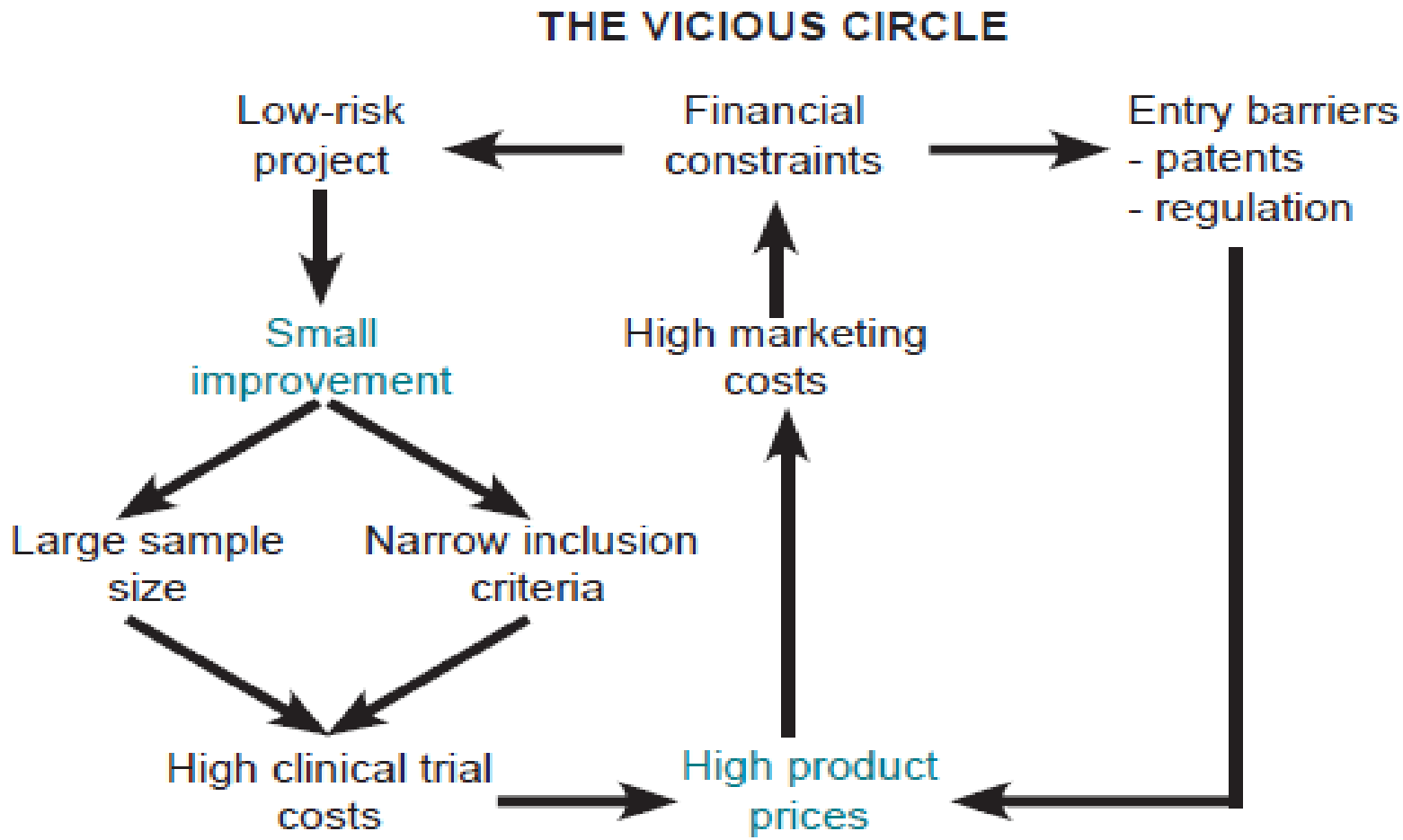
- Deve essere valutata in termini di **qualità** delle sperimentazioni cliniche; **robustezza** degli endpoint; scelta del trattamento di confronto (comparator); valutazione della **dimensione dell'effetto terapeutico.**

- Deve essere valutata in termini di **efficacia** (o meglio di rapporto B/R) **incrementale** rispetto allo standard di riferimento.

Valorizzazione dell'innovazione: principali vantaggi

- Maggiore rapidità ed equità nell'accesso alle cure (i farmaci innovativi sono inseriti immediatamente nei prontuari terapeutici regionali)
- Incentivo allo sviluppo di farmaci sempre più efficaci e sicuri
- Stimolo alla competitività, contribuendo a mantenere uno standard qualitativo elevato
- Contrasto al circolo vizioso: alti costi per offrire piccoli benefici per pochi pazienti

Figure 2: The Vicious Circle



Consequence: long-term high costs for minor improvements in highly-selected populations.

Elenco farmaci innovativi nel periodo 2015-2018

ATC IV	Farmaco	Principio attivo	Classe	Data efficacia (G.U.)	Data scadenza requisito
L01CD01	Abraxane	nab paclitaxel	H	21/02/2015	20/02/2018
L01XE36	Alecensa	alectinib	H	01/08/2018	31/01/2020
L01XC31	Bavencio	avelumab	H	25/09/2018	24/09/2021
L01XC26	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	H	08/06/2018	07/06/2021
L01XC19	Blincyto	blinatumomab	H	24/02/2017	23/02/2020
J05AP07	Daklinza	daclatasvir	A	05/05/2015	04/05/2018
L01XC24	Darzalex	daratumumab	H	19/04/2018	18/04/2019
D11AH05	Dupixent	dupilumab	H	08/09/2018	07/09/2021
C09DX04	Entresto	sacubitril/valsartan	A	12/03/2017	11/03/2020
J05AP55	Epclusa	sofosbuvir/velpatasvir	A	27/04/2017	26/04/2020
J05AP09	Exviera	dasabuvir	A	24/05/2015	23/05/2018
B02BX06	Hemlibra	emicizumab	A	07/12/2018	06/12/2021
L04AB04	Humira	adalimumab	H	23/05/2018	22/05/2021
L01XE33	Ibrance	palbociclib	H	23/12/2017	22/12/2020
L04AC08	Ilaris	canakinumab	H	26/09/2018	25/09/2021
L01XE27	Imbruvica	ibrutinib	H	05/01/2016	06/09/2021*
L04AX06	Imnovid	pomalidomide	H	20/08/2015	19/08/2018
R07AX02	Kalydeco	ivacaftor	A	05/05/2015	04/05/2018
L01XC18	Keytruda	pembrolizumab	H	11/05/2016	11/05/2019
L01XE42	Kisqali	ribociclib	H	25/09/2018	24/09/2021
L01XC27	Lartruvo	olaratumab	H	05/08/2017	04/08/2020
J05AP57	Maviret	glecaprevir/pibrentasvir	A	28/09/2017	26/04/2020
J05AP05	Olysio	simeprevir	A	27/06/2015	23/02/2018
L01XC17	Opdivo	nivolumab	H	25/03/2016	26/09/2021*
S01XA24	Oxervate	cenegermin	H	24/01/2018	23/01/2021
J05AX18	Prevymis	letermovir	H/A	18/09/2018	17/09/2021
L01XC16	Qarziba	dinutuximab beta	H	01/08/2018	31/07/2021
L04AX04	Revlimid	lenalidomide	H	25/05/2018	24/05/2021
L01XE39	Rydapt	midostaurina	H	17/08/2018	16/08/2021

Fonte: Rapporto Osmed 2018

Elenco farmaci innovativi nel periodo 2015-2018

ATC IV	Farmaco	Principio attivo	Classe	Data efficacia (G.U.)	Data scadenza requisito
M09AX07	Spinraza	nusinersen	H	28/09/2017	27/09/2018
L01XE21	Stivarga	regorafenib	A	26/09/2018	25/09/2021
L03	Strimvelis	cellule autologhe CD34+	H	16/08/2016	15/08/2019
L01XC32	Tecentriq	atezolizumab	H	15/07/2018	24/03/2019
L01XX52	Venclyxto	venetoclax	H	12/08/2017	11/08/2020
J05AP53	Viekirax	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	A	24/05/2015	23/05/2018
J05AP56	Vosevi	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	A	19/04/2018	26/04/2020
L01XE16	Xalkori	crizotinib	H	11/04/2015	10/04/2018
V10XX03	Xofigo	radio ra 223 dicloruro	H	11/06/2015	10/06/2018
L01XX54	Zejula	niraparib	H	21/09/2018	20/09/2021
J05AP54	Zepatier	elbasvir/grazoprevir	A	04/02/2017	03/02/2020
L01XX47	Zydelig	idelalisib	H	11/09/2015	10/09/2018

*La data di scadenza del requisito è riferita all'indicazione più recente

Fonte: Rapporto Osmed 2018

Tabella 7.2.5. Elenco dei farmaci con accesso ai Fondi ai sensi della Legge di Bilancio 2017 (al 31 dicembre 2018)

Innovativi non oncologici	Innovativi oncologici
Olysio	Abraxane
Kalydeco	Zydelig
Daklinza	Imbruvica
Exviera	Opdivo
Viekirax	Keytruda
Epclusa	Imnovid
Zepatier	Darzalex
Strimvelis*	Tecentriq
Spinraza	Alecensa
Maviret	Rydapt
Oxervate	Qarziba*
Vosevi	
Dupixent	
Prevymis	
Hemlibra	

* Dati non presenti nel flusso della tracciabilità. Per quanto riguarda Strimvelis, il farmaco è dispensato da una Struttura Sanitaria Privata Accreditata.

Fonte: Rapporto Osmed 2018

Innovativi

SPECIALITA'	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA
MAVIRET	glecaprevir/pibrentasvir	trattamento infezione cronica da HCV negli adulti
SPINRAZA	nusinersen	trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q
OXERVATE	cenegermin	trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti
DARZALEX	daratumumab	in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia
VOSEVI	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	trattamento infezione cronica da HCV negli adulti
TECENTRIQ	atezolizumab	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia.
QARZIBA	dinutuximab beta	trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablativa e trapianto di cellule staminali
ALECENSA	alectinib	in monoterapia per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK)
RYDAPT	midostaurina	in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con «Rydapt» come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva *(Il farmaco è ammesso alla rimborsabilità limitatamente alla seguente indicazione: "in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva". Di conseguenza la valutazione dell'innovatività può riferirsi esclusivamente a questo setting)*
DUPIXENT	dupilumab	trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti eleggibili per la terapia sistemica *(La presente valutazione dell'innovatività si riferisce all'indicazione ammessa alla rimborsabilità: pazienti adulti (età >18 anni) con dermatite atopica (DA) grave eleggibili al trattamento con terapia sistemica, per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato)*
PREVYMIS	letermovir	profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi (R+) trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)
HEMLIBRA	emicizumab	Profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII. «Hemlibra» puo' essere usato in tutte le fasce d'eta'

Fonte: Aifa elenco al 31 luglio 2019

Innovatività condizionata

SPECIALITA'	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA
IBRANCE	palbociclib	trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2): in associazione ad un inibitore dell'aromatasi.
HUMIRA	adalimumab	trattamento dell'uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai corticosteroidi, in pazienti che necessitano di farmaci risparmiatori di corticosteroidi o nei quali il trattamento con corticosteroidi è inappropriato
REVLIMID	lenalidomide	terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali
BESPONSA	inotuzumab ozogamicin	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI)
ALECENSA	alectinib	trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib
OPDIVO	nivolumab	in monoterapia per il trattamento del carcinoma squamoso della testa e del collo negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino
IMBRUVICA	ibrutinib	in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata
BAVENCIO	avelumab	indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico
ILARIS	canakinumab	trattamento delle seguenti sindromi da febbre periodica autoinfiammatoria in adulti, adolescenti e bambini ni a partire dai 2 anni di eta': Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS) «Ilaris» e' indicato per il trattamento della sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TNF) (TRAPS). Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD) «Ilaris» e' indicato per il trattamento della sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD). Febbre mediterranea familiare (FMF) «Ilaris» e' indicato per il trattamento della febbre mediterraneafamiliare (FMF). Ilaris deve essere somministrato in combinazione con colchicina, se appropriato. Relativamente all'indicazione Febbre Mediterranea Familiare(FMF) la rimborsabilità è limitata al "trattamento dei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alla colchicina
KISQALI	ribociclib	«Kisqali» in combinazione con un inibitore dell'aromatasi è indicato come terapia iniziale a base endocrina per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2)
OPDIVO	nivolumab	trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivantE o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin
ZEJULA	niraparib	come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, cacinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino
STIVARGA	regorafenib	indicato in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma (Hepato Cellular Carcinoma, HCC) precedentemente trattati con sorafenib

Fonte: Aifa elenco al 31 luglio 2019

Specialità	2018		
	Spesa *(milioni)*	DDD *(migliaia)*	Inc. % **
Abraxane	4,3	114,2	0,3
Blincyto	8,5	4,1	0,5
Daklinza	0,0	0,1	0,0
Entresto	20,8	5.046,6	1,3
Epclusa	137,3	1.737,7	8,4
Exviera	0,2	18,1	0,0
Imbruvica	111,6	757,2	6,8
Imnovid	24,4	81,5	1,5
Kalydeco	11,1	16,5	0,7
Keytruda	194,3	2.010,7	11,9
Lartruvo	10,1	37,0	0,6
Maviret	216,4	1.596,8	13,3
Olysio	0,0	0,0	0,0
Opdivo	266,6	1.529,9	16,4
Revlimid^	127,0	1.065,7	7,8
Spinraza	74,6	174,1	4,6
Venclyxto	10,0	54,1	0,6
Viekirax	2,2	20,4	0,1
Xalkori	22,6	144,8	1,4
Xofigo	1,1	0,4	0,1
Zepatier	50,0	607,7	3,1
Zydelig	10,3	93,3	0,6
Alecensa	6,2	35,6	0,4
Bavencio	0,3	1,7	0,0
Besponsa	1,5	2,1	0,1
Darzalex	58,3	312,1	3,6
Dupixent	1,0	30,4	0,1
Humira	152,4	5.111,1	9,4
Ibrance	75,0	912,5	4,6
Ilaris	6,4	37,7	0,4
Kisqali	0,9	12,1	0,1
Oxervate	3,6	13,1	0,2
Rydapt	1,2	2,3	0,1
Stivarga	2,1	26,1	0,1
Tecentriq	4,1	39,8	0,2
Vosevi	10,8	79,7	0,7
Zejula	1,4	7,0	0,1
Totale	**1.628,6**	**21.734,0**	**100,0**

Spesa Campania 196,6 M €

Fonte: Rapporto Osmed 2018

Farmaci Innovativi e Farmaci Orfani: quale programmazione

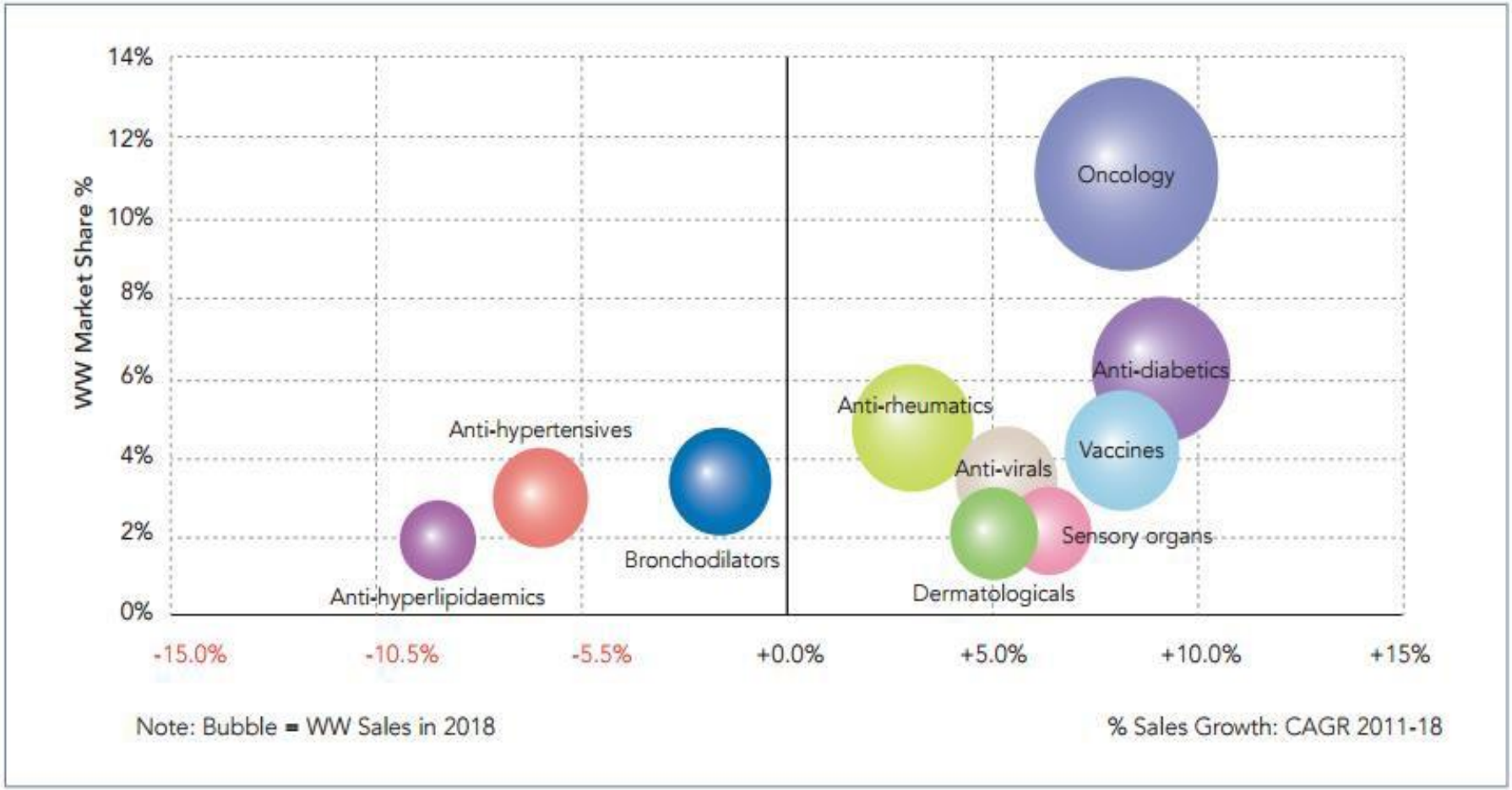
Principale criticità: divario tra innovazione e accesso

LA SFIDA

Quanto vale la vita? Il dilemma dei farmaci innovativi

La ricerca scopre e sviluppa farmaci antitumorali (e non solo) che permettono aumenti progressivi della durata e della qualità di vita. Ma hanno costi molto alti che rischiano di rendere insostenibile la spesa. Perciò è indispensabile trovare modelli che rendano compatibili etica ed economia

Figura 8 Previsioni di mercato per aree terapeutiche



Fonte: EvaluatePharma® (1 June 2014)

Sostenibilità: il contesto attuale

- Risorse sempre più limitate
- Invecchiamento della popolazione
- Crescente domanda assistenziale
- Crescente costo dei farmaci

- Necessità di garantire il diritto alla salute
- Volontà di mantenere un sistema universalistico

EFFICIENCY GAINS

DOING THE SAME OR MORE WITH FEWER RESOURCES

Riduzione "ragionata" dei costi (comprare le stesse cose ad un prezzo inferiore)

DOING MORE WITH THE SAME OR MORE RESOURCES

Value-based pricing, HTA, *capacity planning*, investimenti su salute pubblica e prevenzione

SAVINGS

NO SAVINGS

DOING LESS WITH FEWER RESOURCES

Applicare tagli lineari dei servizi

DOING LESS WITH THE SAME OR MORE RESOURCES

Applicare tagli che risultano in un incremento della spesa complessiva

INEFFICIENCY

EFFICIENCY GAINS

DOING THE SAME OR MORE WITH FEWER RESOURCES

Riduzione "ragionata" dei costi (comprare le stesse cose ad un prezzo inferiore)

DOING MORE WITH THE SAME OR MORE RESOURCES

Value-based pricing, HTA, *capacity planning*, investimenti su salute pubblica e prevenzione

SAVINGS

NO SAVINGS

DOING LESS WITH FEWER RESOURCES

Applicare tagli lineari dei servizi

DOING LESS WITH THE SAME OR MORE RESOURCES

Applicare tagli che risultano in un incremento della spesa complessiva

INEFFICIENCY

EFFICIENCY GAINS

DOING THE SAME OR MORE WITH FEWER RESOURCES

Riduzione "ragionata" dei costi (comprare le stesse cose ad un prezzo inferiore)

DOING MORE WITH THE SAME OR MORE RESOURCES

Value-based pricing, HTA, *capacity planning*, investimenti su salute pubblica e prevenzione

SAVINGS

NO SAVINGS

DOING LESS WITH FEWER RESOURCES

Applicare tagli lineari dei servizi

DOING LESS WITH THE SAME OR MORE RESOURCES

Applicare tagli che risultano in un incremento della spesa complessiva

INEFFICIENCY

EFFICIENCY GAINS

DOING THE SAME OR MORE WITH FEWER RESOURCES

Riduzione "ragionata" dei costi (comprare le stesse cose ad un prezzo inferiore)

DOING MORE WITH THE SAME OR MORE RESOURCES

Value-based pricing, HTA, *capacity planning*, investimenti su salute pubblica e prevenzione

SAVINGS

NO SAVINGS

DOING LESS WITH FEWER RESOURCES

Applicare tagli lineari dei servizi

DOING LESS WITH THE SAME OR MORE RESOURCES

Applicare tagli che risultano in un incremento della spesa complessiva

INEFFICIENCY

Siamo veramente in grado di misurare il valore dei nuovi farmaci al momento dell'ingresso sul mercato?

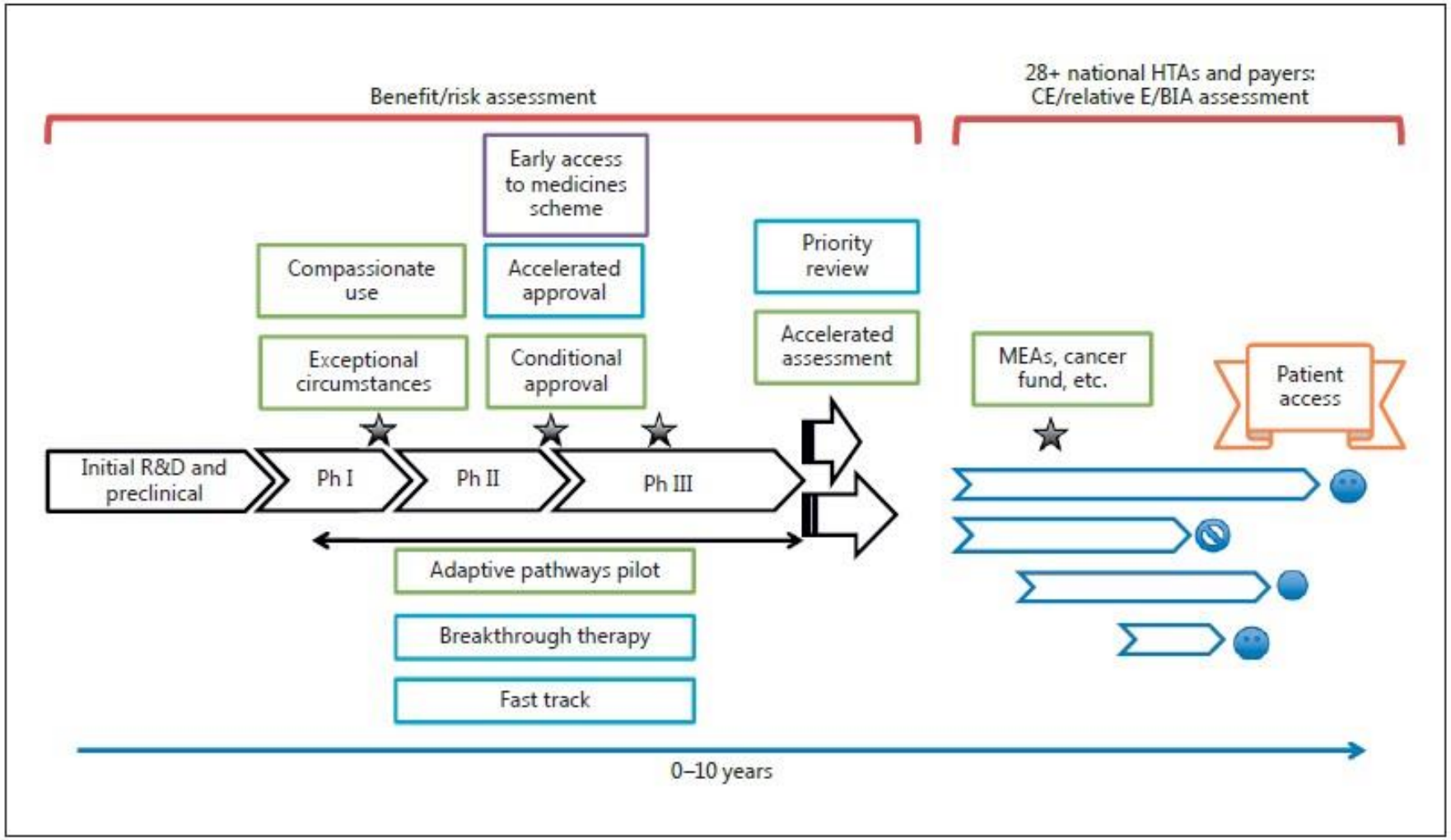
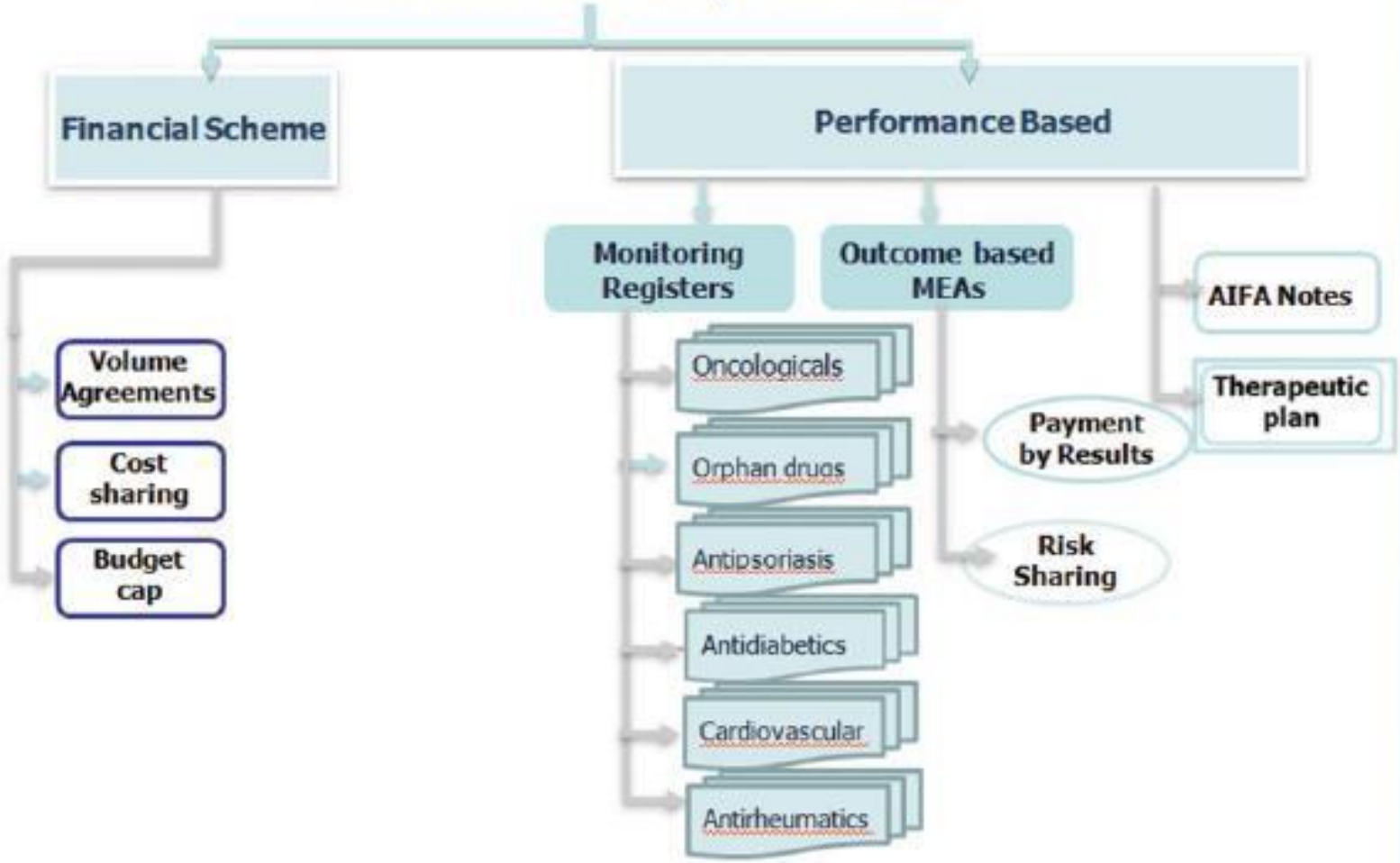
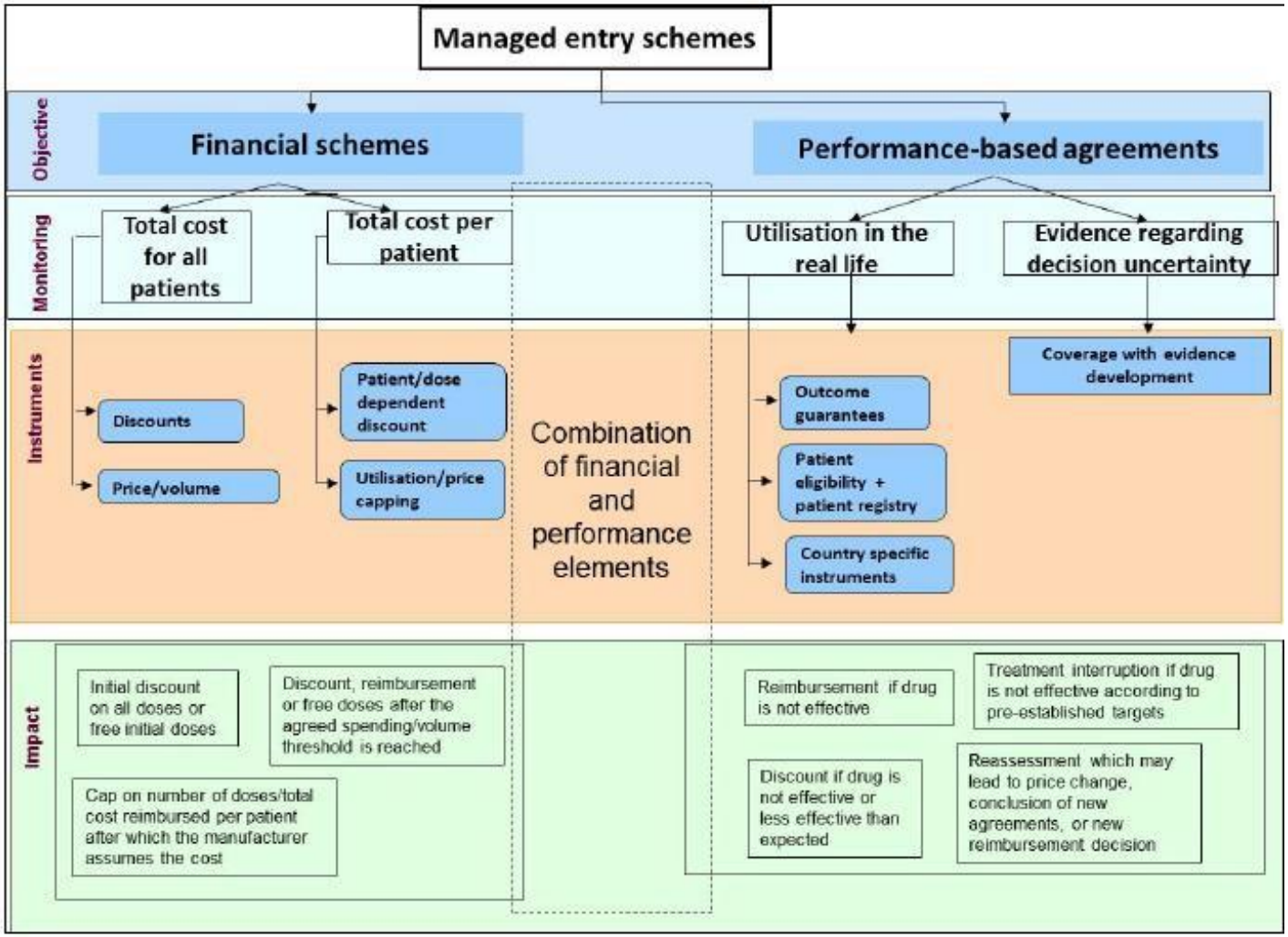


Fig. 1. Available regulatory tools for early dialogue and early patient access placed on the current drug development phases from initial R&D to the market. Green and purple boxes are for available programs in the EU and blue boxes are for available programs in the USA. Modified from [3]. BIA = Budget impact analysis; CE = cost effectiveness; MEAs = managed entry agreements; Ph = clinical trial phase; R&D = research and development; Relative E = relative effectiveness.

Managed Entry Agreements: the Italian Experience



MEAs Taxonomy



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Pros & Cons of Regulatory Registries

Pros:

- Negotiation and access to reimbursement for every single indication
- Savings on pharmaceutical expenditure for non-responding patients
- Early access to new therapies
- Data collection on real clinical practice
- Cost-efficacy optimization for each indication until clinical practice provides evidence about the best place in therapy

Cons:

- Increasing administrative workload for healthcare professionals

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report

Louis P. Garrison Jr., PhD (cochair),[1] Peter J. Neumann, ScD (cochair),[2] Pennifer Erickson, PhD,[3] Deborah Marshall, PhD,[4] C. Daniel Mullins, PhD[5]

[1]University of Washington, Seattle, WA, USA; [2]Tufts-New England Medical Center, Boston, MA, USA; [3]O.L.G.A., State College, PA, USA; [4]i3Innovus, Burlington, ON, Canada; [5]University of Maryland, Baltimore, MD, USA

RW data= data used for decisionmaking that are not collected in conventional randomized controlled trials (RCTs)

* Lo studio clinico controllato (RCT) rimane lo strumento di ricerca più potente per verificare la reale efficacia di un trattamento. Tale strumento, tuttavia, è costoso e richiede dei tempi lunghi. Per tale ragione, in aree ad elevato medical need, i farmaci vengono commercializzati sulla base di evidenze incomplete.

* La "Real World Evidence (RWE) " è attualmente al centro del dibattito come fonte complementare di dati.

* RCT e RWE dovrebbero essere parte integrante dello stesso processo di sviluppo di un farmaco o di una nuova tecnologia, per poter governare le sfide derivanti dalla complessità delle nuove terapie, dai prezzi molto elevati e dalla necessità per i sistemi sanitari di assicurare l'equilibrio economico

Quale ruolo per la RWE

- Verifica della reale efficacia e del reale *place in therapy*
- Definizione della popolazione e delle condizioni ottimali di trattamento
- Supporto per la ridefinizione nel tempo (e lungo l'intero ciclo vitale del farmaco) delle condizioni di accesso, di prezzo e di rimborsabilità dei trattamenti.

Legge di Stabilità 2018

Legge Stabilità 2018 - Comma 408

- Ai fini di un più efficiente utilizzo delle risorse e di una conseguente migliore organizzazione del Servizio sanitario nazionale, in via sperimentale per il triennio 2018-2020, il Ministero della salute, di con certo con il Ministero dell'economia e delle finanze, avvia un monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo. Il monitoraggio, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, è effettuato per il tramite del Comitato paritetico permanente per la verifica dell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'intesa Stato-regioni del 23 marzo 2005, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 105 del 7 maggio 2005, su una o più aree terapeutiche ed è svolto sulla base dei dati di real world evidence e delle informazioni ricavate dai registri dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sottoposti al monitoraggio dell'AIFA ai sensi dell'articolo 15, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135.

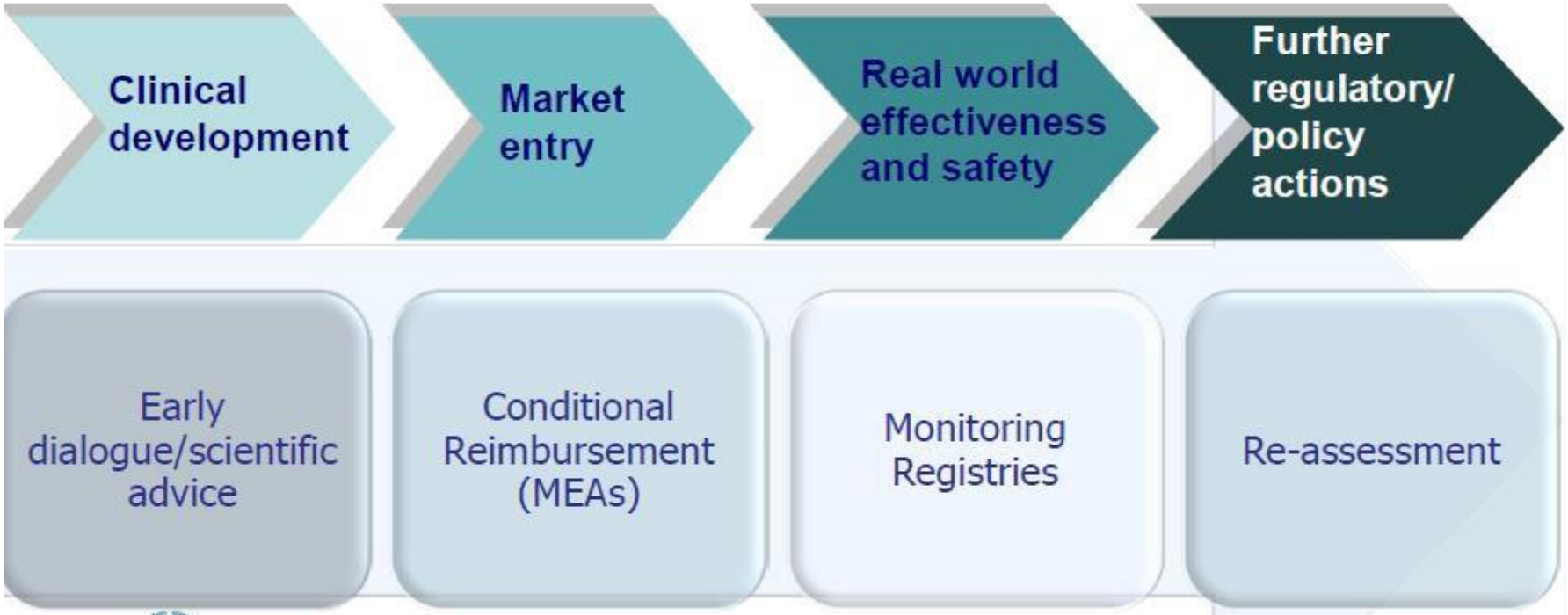
Legge Stabilità 2018-Comma 409

- L'esito del monitoraggio di cui al comma 408, ferma restando la cornice finanziaria vigente per il Servizio sanitario nazionale, è funzionale alla migliore allocazione delle risorse programmate per il Servizio sanitario nazionale, ivi ricomprendendo la valutazione della congruità dei fondi per i farmaci innovativi e per i farmaci innovativi oncologici di cui all'articolo 1, commi 400 e 401, della legge 11 dicembre 2016, n. 232.

Legge n. 190/2014, l'articolo 1

- comma 596 prevede che il Comitato Lea sia chiamato a monitorare, a decorrere dal 2015, gli effetti di contenimento della spesa sanitaria territoriale ed ospedaliera dovuti alla diffusione dei medicinali innovativi e al conseguente minore ricorso da parte degli assistiti ai protocolli terapeutici e alle cure erogate prima della predetta diffusione dei medicinali innovativi medesimi.

The Italian Strategy



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Conclusioni

- E’ indispensabile creare un modello che consenta lo sviluppo di farmaci innovativi a condizioni sostenibili.

- Il corretto impiego delle risorse (favorire l’appropriatezza, ridurre gli sprechi, risparmiare sui farmaci a brevetto scaduto) rappresenta un aspetto rilevante, ma deve essere affiancato da altre misure.

Conclusioni

- Il farmaco deve essere valorizzato rispetto al reale beneficio clinico che esso determina, ma sempre più spesso in fase registrativa non disponiamo di elementi sufficienti.

- L'utilizzo di dati di RWE può contribuire a questo modello, specialmente in termini di rivalutazione (ed eventuale disinvestimento) a «ciclo continuo».

- Il valore dell'innovazione deve essere riconosciuto e «ripagato», ma le Aziende sono chiamate ad adottare delle politiche di prezzo etiche e responsabili.

Grazie