



Rimborsabilità dei medicinali: le procedure di AIFA e le valutazioni della Commissione Tecnico-scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR)

Alessandra Dell'Utri

05/07/2019

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Alessandra Dell'Utri**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

AGENDA

- L'organizzazione di AIFA
 - Gli uffici coinvolti nel lavoro della CTS e del CPR
 - Tempistiche delle valutazioni fino alla negoziazione del prezzo
- L'attività della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS)
 - Definizione del regime di fornitura
 - Valutazione del *place in therapy*
 - Valutazione dell'innovatività
 - Valutazione dell'ammissione alla rimborsabilità
 - Definizione dell'appropriatezza prescrittiva
 - Valutazione dell'equivalenza terapeutica
- L'attività del Comitato Prezzi e Rimborso
 - La delibera CIPE del 2001
 - Durata del contratto
 - Accordi di condivisione del rischio

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Art. 48 Legge 326/2003



Regolamento di organizzazione,
funzionamento e ordinamento del personale di AIFA
G.U. n. 140 del 17.06.2016

PRIORITÀ STRATEGICHE DI AIFA



SPECIFICITÀ DEI COMPITI DELL'AIFA

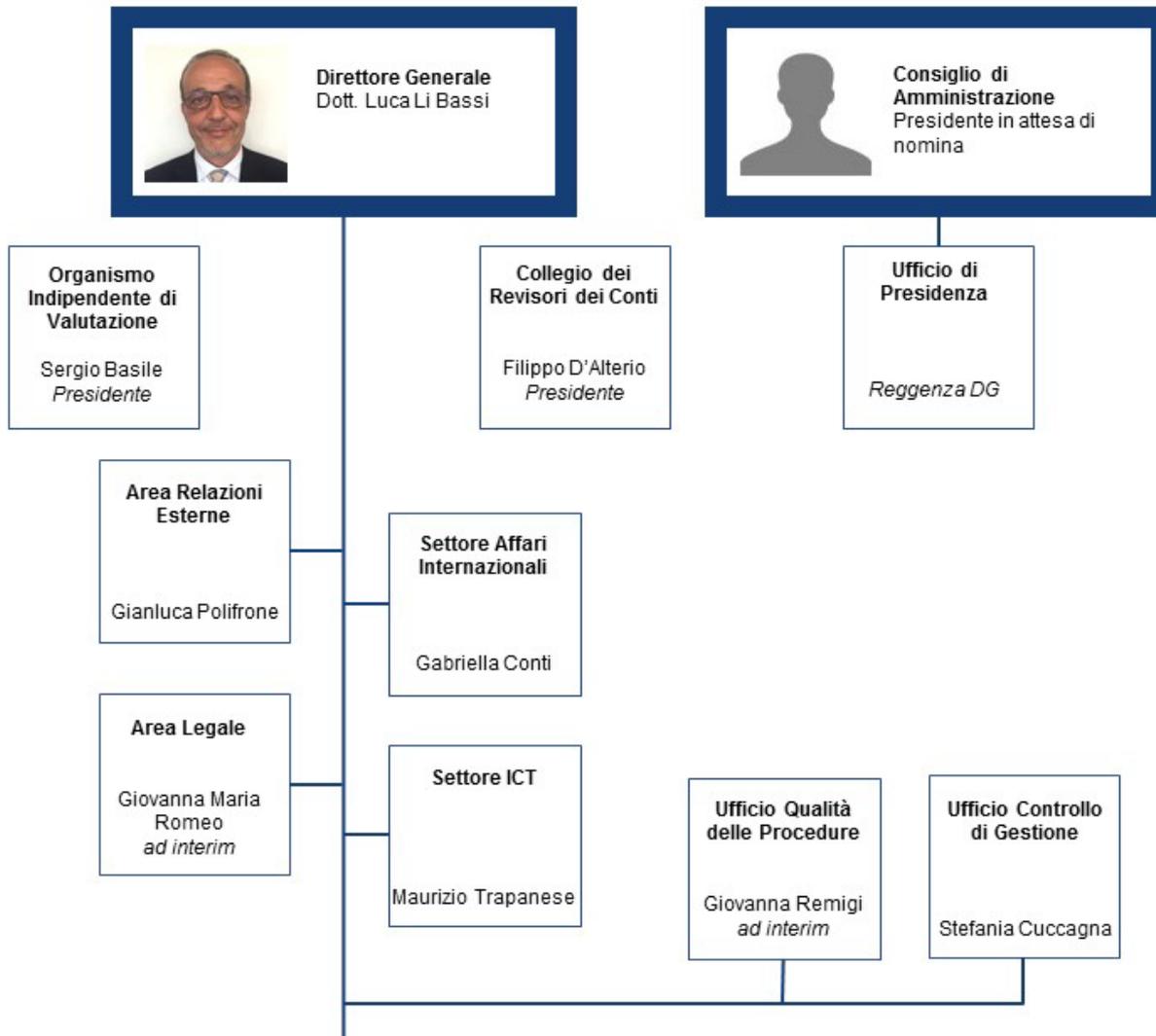
NEGOZIAZIONE DEL PREZZO DEI FARMACI

Rispetto ad altre Agenzie, all'AIFA non è demandata solo una funzione regolatoria in materia di farmaci, ma anche il controllo e il monitoraggio della spesa farmaceutica, attribuitale proprio dalla Legge istitutiva 326/2003.

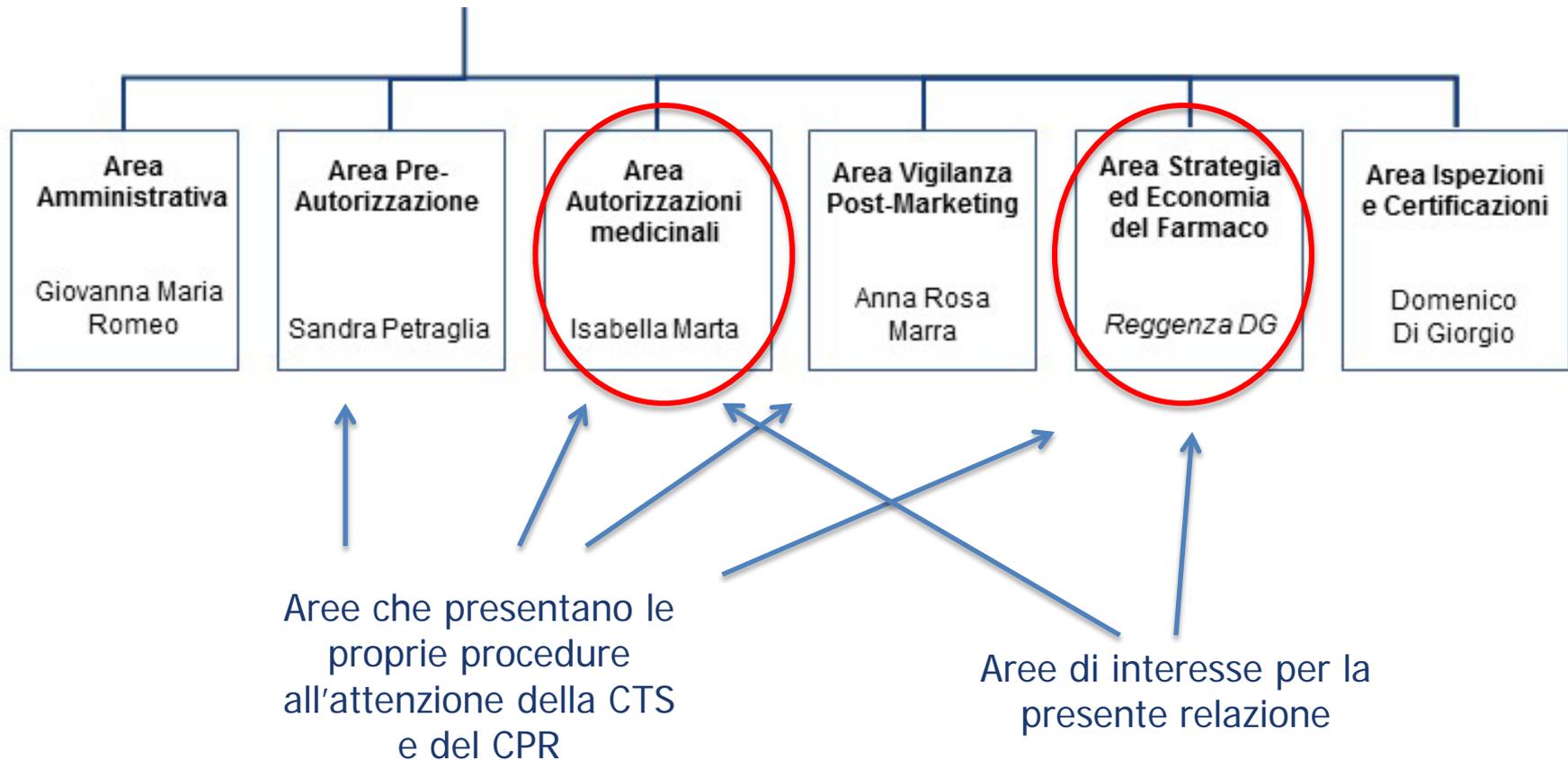
Nell'ambito delle sue funzioni, all'AIFA spetta anche determinare, in contrattazione con l'azienda produttrice, il prezzo del farmaco, secondo quanto stabilito dall'art. 48, comma 33 D.L. 269/2003 e, quindi, sulla base dei criteri definiti dalla Delibera CIPE 1 Febbraio 2001.

L'aspetto negoziale rappresenta un elemento di novità e unicità in ambito europeo.

L'ORGANIZZAZIONE DI AIFA



LE AREE OPERATIVE



AREA AUTORIZZAZIONE MEDICINALI

L'Area si articola in quattro Uffici:

- Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio
- Ufficio Procedure Post-Autorizzative
- Ufficio Valutazione Medicinali Biologici
- Ufficio Certificazioni e Importazioni Parallele

UFFICIO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **gestione dei procedimenti relativi alle richieste di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio ed estensioni di linea (nuove AIC ed Extension line) per procedure nazionali, decentrate e mutuo riconoscimento anche laddove l'Italia agisce come Reference Member State (IT RMS);**
- gestione delle richieste di trasferimento all'Italia di domande come IT RMS (switch) per procedure in cui l'Italia già risulti CMS;
- gestione delle attività di deposito degli Active Substance Master File;
- gestione delle procedure di Scientific Opinion sulle sostanze ancillari annesse a dispositivi medici di classe III;
- partecipazione a gruppi di lavoro internazionali di competenza.



in CTS:
nuove AIC per la
definizione del
regime di fornitura

UFFICIO PROCEDURE POST-AUTORIZZATIVE

- **gestione dei procedimenti relativi alle richieste di variazioni all'AIC per procedure nazionali, decentrate e mutuo riconoscimento anche laddove l'Italia agisce come Reference Member State (IT RMS);**
- gestione dei procedimenti relativi alle modifiche del regime di fornitura e trasferimenti di titolarità;
- gestione dei procedimenti relativi ai rinnovi delle autorizzazioni all'immissione in commercio;
- gestione delle attività relative alle revoche delle confezioni autorizzate su richiesta delle Aziende di medicinali autorizzati secondo procedura decentrata/mutuo riconoscimento (Italia RMS e Italia CMS) e nazionale;
- partecipazione a gruppi di lavoro internazionali di competenza.



in CTS:
variazioni relative a
modifiche di indicazioni
terapeutiche e
posologia



UFFICIO CERTIFICAZIONI E IMPORTAZIONI PARALLELE

- **gestione delle procedure di autorizzazione, variazioni e rinnovi dei medicinali di importazione parallela;**
- redazione e rilascio di Certificati di Prodotto Farmaceutico (CPP);
- rapporti con le Autorità Europee per la gestione delle procedure relative ai medicinali da importazione parallela;
- concessioni di vendita: gestione delle attività relative alle comunicazioni sulla nomina, modifica e revoca dei concessionari per la vendita dei medicinali, sul territorio nazionale, a seguito di istanza presentata dai titolari di AIC;
- partecipazione a gruppi di lavoro internazionali di competenza.



in CTS:
nuove AIC di
importazione parallela
per la definizione del
regime di fornitura



AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL FARMACO

L'Area si articola in due Settori:

- Settore Innovazione e Strategia del farmaco
- Settore HTA ed economia del farmaco

Nell'Area opera l'Ufficio Segreteria organismi collegiali, per le attività di raccordo con le Commissioni e Comitati dell'Agenzia, per le attività di produzione documentale e istruttoria a supporto delle Commissioni e Comitati stessi.

UFFICIO SEGRETERIA ORGANISMI COLLEGIALI

- attività di supporto e coordinamento degli Organismi Collegiali dell'AIFA (CTS e CPR), e dei relativi gruppi di supporto e coordinamento e Comitati Consultivi, al fine di consentire il regolare svolgimento delle funzioni ad essi assegnate;
- raccordo con gli altri Uffici dell'Agenzia per le attività, anche a carattere di supporto tecnico-scientifico, collegate all'esercizio delle sue funzioni;
- organizzazione e verbalizzazione delle riunioni degli Organismi Collegiali, garantendo la pubblicazione degli Ordini del Giorno (OdG) e degli esiti dei lavori plenari, nonché delle attività che da queste discendono.

SETTORE INNOVAZIONE E STRATEGIA DEL FARMACO

Il Settore si articola in tre Uffici:

- **Ufficio Procedure Centralizzate**
- Ufficio Innovazione e Scientific Advice
EMA
- Ufficio Attività di Analisi e Previsione

in CTS:
nuove AIC presentate
con procedura
centralizzata per la
definizione del regime
di fornitura

SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

- adozione di procedure di valutazione di HTA dei medicinali condivise e trasparenti;
- **gestione delle procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali;**
- produzione e pubblicazione degli atti amministrativi dei medicinali rimborsati dal SSN ed agli HTA report;
- revisione periodica delle Note AIFA;
- check tecnico e amministrativo dei dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali.



in CTS:
valutazione della rimborsabilità di nuove AIC e di nuove indicazioni terapeutiche



in CPR:
definizione del prezzo e di eventuali condizioni negoziali di nuovi medicinali e nuove indicazioni terapeutiche

Il Settore si articola in tre Uffici:

- Ufficio Monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le Regioni
- Ufficio Valutazioni economiche
- **Ufficio Registri di monitoraggio**



in CTS:
valutazione
dei Registri di Monitoraggio

TEMPISTICHE DELLA NEGOZIAZIONE

L'art. 12 della Legge n. 189/2012 (Decreto Balduzzi) e sue successive modifiche stabilisce che le domande di classificazione dei farmaci devono essere presentate dalle aziende dopo aver ottenuto l'AIC con classificazione Cnn; l'AIFA ha a disposizione 180 giorni per la classificazione e definizione della rimborsabilità da parte del SSN di un farmaco, salvo sospensioni della procedura in corso di negoziazione.

Il comma 3 dell'art. 12 definisce eccezioni a questa regola:

- medicinali orfani;
- medicinali di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale;
- medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture a esso assimilabili.

Per tali tipologie di farmaci l'iter per la determinazione della rimborsabilità e il prezzo deve concludersi prima dell'autorizzazione in classe Cnn e entro 100 giorni dalla domanda di classificazione da parte dell'azienda farmaceutica.

Le aziende farmaceutiche possono richiedere l'accesso alla procedura dei 100 giorni e la CTS valuta la presenza o meno dei requisiti per l'avvio di tale procedura. Solo nel caso dei farmaci orfani il preventivo parere della CTS non viene richiesto.

Nel caso la CTS esprima un parere favorevole alla procedura dei 100 giorni, il farmaco viene portato in Apertura CTS nella prima riunione utile; nel caso di parere sfavorevole della CTS sulla richiesta di "procedura 100 giorni" si segue l'iter usuale di 180 giorni.

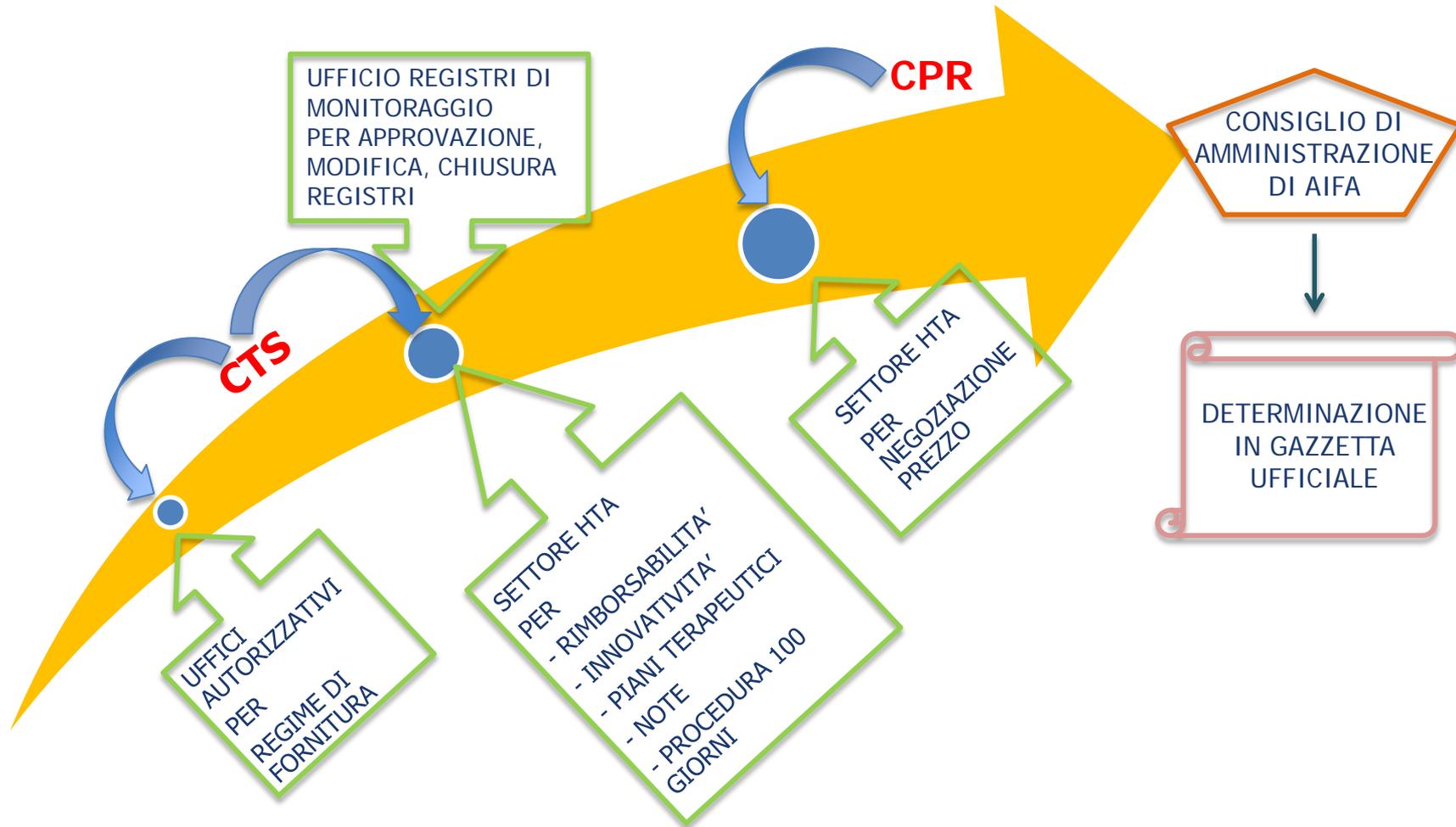
PROCEDURA AUTOMATICA PER I GENERICI

Il comma 6 dell'art. 12 della Legge n. 189/2012 (Decreto Balduzzi) e sue successive modifiche stabilisce una "corsia preferenziale" per i medicinali generici/equivalenti e medicinali biosimilari di un medicinale originatore classificato in fascia di rimborsabilità (A/H).

Innanzitutto, tali medicinali non passano per la classificazione in Cnn e la determina di autorizzazione (AIC) ne riporta direttamente classificazione e prezzo, dopo i previsti passaggi in CTS e CPR per l'ammissione alla rimborsabilità e la negoziazione.

Un medicinale generico o biosimilare è automaticamente collocato, senza contrattazione del prezzo, nella classe di rimborso a cui appartiene il medicinale di riferimento qualora l'azienda titolare proponga un prezzo di vendita di evidente convenienza per il Servizio sanitario nazionale. E' considerato tale il prezzo che, rispetto a quello del medicinale di riferimento, presenta un ribasso almeno pari a quello stabilito con decreto adottato dal Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, in rapporto ai volumi di vendita previsti.

FLOW CHART



HTA: ponte tra scienza e decisioni

SCIENZA



DECISIONI

EVIDENZE:

Sicurezza
Efficacia
Costo-efficacia
Impatto organizzativo, sociale, etico

MACRO:

Immissione in commercio
Rimborso
Inserimento nei LEA

MESO (ospedale):

Adozione/acquisto

MICRO:

Pratica clinica

COMMISSIONE TECNICO-SCIENTIFICA (CTS) (1)

L'attuale Regolamento di organizzazione e funzionamento prevede che la CTS esprima una "*valutazione tecnico scientifica per la definizione del valore terapeutico dei medicinali e delle loro successive modifiche ai fini del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché sulle sperimentazioni cliniche e sulle risultanze delle attività di farmacovigilanza*",

con parere obbligatorio e vincolante su:

- *regime di fornitura*
- *place in therapy*
- *grado di innovatività, definendo i criteri per l'attribuzione del requisito dell'innovatività*

con parere obbligatorio e NON vincolante su

- *classificazione dei medicinali al fini della rimborsabilità da parte del SSN*

COMMISSIONE TECNICO-SCIENTIFICA (CTS) (2)

Inoltre, la CTS:

formula suggerimenti tecnici al fini della redazione del piani terapeutici e segnala l'opportunità di inclusione di un medicinale nell'elenco dei prodotti in PHT;

esprime un parere circa i registri di monitoraggio e altri meccanismi di appropriatezza prescrittiva;

individua i parametri tecnici al fini dell'eventuale applicazione del meccanismi di rimborso condizionato.

Infine, la CTS esprime un parere in merito all'equivalenza terapeutica

ALL'ATTENZIONE DELLA CTS

Definizione del regime di fornitura di medicinali e di confezioni autorizzati con procedura centralizzata, con procedura decentrata/mutuo riconoscimento (Italia RMS e CMS), con procedura nazionale e con procedura di importazione parallela

Ufficio AIC
Ufficio Procedure centralizzate

Modifica di stampati relativamente ai paragrafi 4.1 (indicazioni terapeutiche) e 4.2 (posologia) del RCP

Ufficio PPA

Elaborazione e proposta di schede di monitoraggio
Criteri di apertura e chiusura dei Registri
Semplificazione delle schede di monitoraggio

Ufficio Registri di Monitoraggio in collaborazione con il Settore Strategia ed Economia del Farmaco

Richieste di rimborsabilità di medicinali autorizzati con procedura centralizzata, mutuo riconoscimento/decentrata, nazionale, suddivise nelle seguenti tipologie negoziali:

- ✓ farmaci orfani,
- ✓ nuove entità chimiche,
- ✓ estensioni delle indicazioni terapeutiche
- ✓ nuove confezioni/nuovi dosaggi,
- ✓ rinegoziazioni prezzo e/o condizioni
- ✓ generici/biosimilari
- ✓ altro

Istanze di modifica (introduzione /eliminazione PHT, aggiornamento PT, aggiornamento scheda prescrizione cartacea, sostituzione PT, modifica modalità rimborso)

Apertura / Chiusura Registro

Valutazione dell'innovatività (determine AIFA n. 519/2017 e 1535/2017)

Pareri sull'equivalenza terapeutica

Note AIFA

Suddivise per APERTURA CTS, APPROFONDIMENTO CTS, AUDIZIONE CTS



Settore Strategia ed
Economia del
Farmaco

ATTIVITA' DELLA CTS

Regime di fornitura

Place in therapy

Rimborsabilità

Innovatività

Appropriatezza prescrittiva

Equivalenza terapeutica

IL REGIME DI FORNITURA

D.Lgs. 219/2006

Art. 87

Classi dei medicinali ai fini della fornitura

1. All'atto del rilascio dell'AIC o successivamente, previa nuova valutazione dell'AIFA, anche su istanza del richiedente, i medicinali sono classificati in una o più delle seguenti categorie:
 - a) medicinali soggetti a prescrizione medica;
 - b) medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta;
 - c) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (*sostanze stupefacenti e psicotrope*);
 - d) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, comprendenti:
 - 1) medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti;
 - 2) medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile;
 - 3) medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista;
 - e) medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:
 - 1) medicinali da banco o di automedicazione;
 - 2) restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica.

ATTIVITA' DELLA CTS

Regime di fornitura

Place in therapy

Rimborsabilità

Innovatività

Appropriatezza prescrittiva

Equivalenza terapeutica

PLACE IN THERAPY

Definendo il *place in therapy*, la CTS definisce il ruolo del medicinale nello specifico contesto terapeutico.

Per fare questo è necessario prendere in considerazione ciò che si sa su efficacia e sicurezza del medicinale, da una parte, e sostenibilità del sistema, dall'altra.

Inoltre, è necessario che la valutazione prenda in considerazione le alternative terapeutiche già a disposizione.

A seguire un esempio pratico di valutazione di *place in therapy* per le rispettive indicazioni terapeutiche "gastroenterologiche"

valutazione della CTS del *place in therapy* di **golimumab** (Simponi) – 2014
valutazione della CTS del *place in therapy* di **vedolizumab** (Entyvio) – 2015
valutazione della CTS del *place in therapy* di **ustekinumab** (Stelara) – 2017

FASI DELLA VALUTAZIONE

Gli elementi considerati sono i seguenti:

- 1) analisi dei farmaci autorizzati nel *setting* analizzato e delle rispettive indicazioni terapeutiche;
- 2) strategie terapeutiche nel trattamento del *setting* considerato;
- 3) dati epidemiologici relativi alle condizioni per le quali i medicinali considerati sono indicati;
- 4) analisi delle evidenze disponibili su efficacia e sicurezza comparativa.

GOLIMUMAB (Simponi)

Golimumab è un anticorpo monoclonale umano anti-TNF alfa, che forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- α umano, impedendo il legame del TNF- α ai suoi recettori.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Artrite reumatoide (AR)

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp)

Artrite psoriasica (AP)

Spondilite anchilosante (SA)

Spondiloartrite assiale non radiografica (SpA assiale nr)

Colite ulcerosa (CU) – estensione 2014

Simponi è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

PARERE CTS (maggio-luglio 2014)

Golimumab si pone come un'alternativa agli altri farmaci anti-TNF alfa già in commercio, nei pz con CU moderata/severa che non rispondono o che sono intolleranti alla terapia convenzionale. Sebbene manchino studi di confronto diretti con gli altri due anti-TNF alfa autorizzati nella CU, infliximab e adalimumab, l'efficacia di golimumab non appare inferiore a quella di infliximab e sembra apparentemente migliore di quella di adalimumab. La disponibilità di un ulteriore strumento terapeutico per i pz con CU che sono noti rispondere solo in parte alle terapie esistenti è considerata un beneficio per il SSN.

Il profilo di sicurezza di Golimumab è, come quello di tutti gli anti TNF-alfa, complesso e la sicurezza a lungo termine nell'indicazione CU non appare al momento completamente caratterizzata. Per questi motivi, l'approvazione è stata vincolata dall'EMA all'istituzione di un registro di patologia per la CU che permetta la valutazione della sicurezza a lungo termine di Simponi, anche in paragone con gli altri biologici, e il monitoraggio degli *switch* nella terapia. In analogia con adalimumab, anche in Italia il farmaco avrà un registro. La CTS classifica il farmaco in classe H/RRL (reumatologo, internista, gastroenterologo).

Il prezzo del farmaco deve essere vantaggioso anche per il SSN, pertanto esso dovrà confrontarsi con il prezzo di adalimumab (possibilmente inferiore, non certamente superiore) anch'esso somministrato per via sottocutanea e dovrà essere attivato un meccanismo di PbR come previsto per adalimumab (8 settimane).

Si deve tenere presente che a marzo 2014 ha ricevuto parere positivo dal CHMP un altro farmaco biologico per la CU, Entyvio.

VEDOLIZUMAB (Entyvio)

Il vedolizumab è un immunosoppressore biologico con selettività per l'intestino che si lega all'integrina $\alpha 4\beta 7$ presente sui linfociti gut-homing T helper, inibendo quindi l'adesione di queste cellule alla molecola di adesione cellulare addressina mucosale MAdCAM-1 espressa principalmente sulle cellule endoteliali dell'intestino. I linfociti T helper della memoria migrano di preferenza nel tratto gastrointestinale provocando l'infiammazione caratteristica della colite ulcerosa e della malattia di Crohn.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE – prima autorizzazione 2014

Colite ulcerosa

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α).

Malattia di Crohn

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a severa che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α).

PARERE CTS (febbraio 2015) (1)

Il “place in therapy” di Vedolizumab è vicino a quello di infliximab, anch’esso somministrato per via ev ed anch’esso indicato sia nella UC che nel CD. In mancanza di studi testa a testa, vedolizumab e infliximab rappresentano due alternative terapeutiche per le quali purtroppo mancano criteri specifici per la scelta dell’uno o dell’altro. Va ricordato che infliximab vanta un’esperienza di più lunga durata e un costo terapia assai inferiore.

L’interesse per vedolizumab tende perciò ad essere confinato all’uso come farmaco biologico da usare dopo fallimento di un anti-TNF alfa.

Il profilo di efficacia e sicurezza del farmaco *nell’indicazione UC* è accettabile e lo rende potenzialmente meritevole di ammissione alla rimborsabilità.

Le decisioni su vedolizumab *nell’indicazione CD* potrebbero essere indirizzate su due percorsi diversi tra loro:

- a) Seconda linea: come alternativa rispetto ad infliximab (dopo fallimento della terapia convenzionale): in questo caso il costo di vedolizumab dovrebbe essere drasticamente ridotto per esser competitivo con infliximab;
- b) Terza linea: come biologico riservato esclusivamente ai pazienti dopo fallimento di un anti-TNF alfa: in questo caso si valorizza la specificità del meccanismo d’azione, anche se va rilevato che i criteri di inclusione nei trial registrativi non erano orientati in questo senso. In questo contesto clinico non esistono altre terapie disponibili e l’efficacia del vedolizumab, pur moderata, associata al profilo di sicurezza del farmaco, rende il profilo beneficio/rischio positivo e permetterebbe al farmaco di poter essere ammesso alla rimborsabilità.

PARERE CTS (febbraio 2015) (2)

Concludendo, la CTS sottolinea una differente efficacia del farmaco nelle due indicazioni richieste, così come anche supportato dai dati degli studi clinici. Infatti, l'efficacia nella colite ulcerosa appariva già dagli studi registrativi abbastanza ben documentata e tale da consentire l'ammissione alla rimborsabilità per questa indicazione. Al contrario, per la malattia di Crohn, i dati degli studi registrativi mostrano diverse lacune: una percentuale di pazienti *responders* bassa, una risposta al trattamento più tardiva rispetto a quella raggiungibile con farmaci anti-TNF alfa, un sostanziale mancato raggiungimento di alcuni degli *endpoint* degli studi. E' dimostrato, comunque, un buon profilo di sicurezza del farmaco che si mantiene anche nel tempo.

Nonostante il meccanismo di azione, certamente innovativo, i dati al momento disponibili non consentono di riconoscere l'innovazione terapeutica che deve basarsi sul vantaggio clinico, proprio per l'assenza di un'ampia percentuale di risposta nella popolazione selezionata .

La CTS ritiene che il farmaco possa accedere alla rimborsabilità nell'indicazione colite ulcerosa come da RCP (seconda linea) e, nel Crohn esclusivamente come farmaco di terza linea.

Il farmaco è classificato in H/RRL (specialisti internista, gastroenterologo), e avrà un registro *web-based*, anche se i farmaci anti-TNF alfa con analoghe indicazioni non lo prevedono.

Permane, anche a fronte della scarsa consistenza dei dati degli studi registrativi, un rilevante problema di costi, in quanto la cifra proposta non è assolutamente accettabile per il SSN.

Pertanto, nell'inviare il farmaco alla negoziazione CPR, la CTS suggerisce che il prezzo di vedolizumab debba essere confrontato con quello degli altri anti-TNF alfa con analoga indicazione considerando anche la disponibilità di un biosimilare di infliximab. Qualora la ditta non giunga ad un accordo negoziale, il farmaco verrà classificato in fascia C.

USTEKINUMAB (Stelara)

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano che lega con specificità la proteina p40, sub-unità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12R β 1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Psoriasi a placche

Psoriasi a placche nei pazienti pediatrici

Artrite psoriasica (PsA)

Malattia di Crohn - estensione 2017

STELARA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati essere intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNF α o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie.

PARERE CTS - febbraio 2017 (1)

Nella pratica clinica, i pz con Crohn che sono trattati con anti-TNF alfa non rispondono alla terapia per il 20-40% (*non-responder* primari). Tra i *responder* agli anti-TNF alfa, circa il 40% perde la risposta nel lungo periodo. Esiste quindi il bisogno di ulteriori terapie per i pz che non rispondono agli anti-TNF alfa. Ustekinumab ha dimostrato di aumentare la percentuale di risposte cliniche e di remissioni in pz che hanno fallito o sono intolleranti agli anti-TNF alfa. Sebbene sia possibile passare da un anti-TNF alfa ad un altro, nei pz che smettono di rispondere ad una precedente terapia con anti-TNF alfa, l'unico farmaco con un diverso meccanismo d'azione che è attualmente autorizzato in pz che hanno fallito gli anti-TNF alfa, è vedolizumab. Non esistono tuttavia studi di confronto diretto né con vedolizumab né con gli anti-TNF alfa.

Il bisogno terapeutico nella popolazione di pz che ha fallito terapie convenzionali è chiaramente inferiore rispetto ai pz che hanno fallito gli anti-TNF alfa; tuttavia a livello del singolo pz è utile disporre di più alternative terapeutiche che possono tradursi in profili beneficio/rischio individualmente migliori.

Ustekinumab è un immunosoppressore, similmente agli anti-TNF alfa, e come tale condivide con questi farmaci un complesso profilo di sicurezza. In mancanza di studi di confronto testa a testa non è possibile differenziare dal punto di vista della sicurezza ustekinumab dagli altri medicinali biologici approvati nel Crohn.

PARERE CTS - febbraio 2017 (2)

La CTS ritiene di ammettere alla rimborsabilità la nuova indicazione di Stelara limitatamente ai pazienti che non hanno risposto al trattamento con anti-TNF alfa e conferma la classificazione in classe H/RRL (internista, dermatologo, reumatologo, gastroenterologo).

Si identificano le seguenti alternative terapeutiche:

- nei pz che hanno fallito la terapia convenzionale, le alternative sono rappresentate dagli anti-TNF alfa e dal vedolizumab;
- nei pz che hanno fallito gli anti-TNF alfa, ci sono dati che mostrano come una certa percentuale di pz risponda passando da infliximab (ev) ad adalimumab (sc);
- alternativamente, nei pz che hanno fallito infliximab o adalimumab, è possibile somministrare vedolizumab (ev)

ATTIVITA' DELLA CTS

Regime di fornitura

Place in therapy

Rimborsabilità

Innovatività

Appropriatezza prescrittiva

Equivalenza terapeutica

Classi di rimborsabilità e prezzo (1)

Classe	Rimborsabilità	Prezzo
Classe A/H	SI	Contrattato
Classe C	NO	Libero (monitoraggio)
Classe C bis	NO	Libero
Cnn	NO	Libero (monitoraggio)

Classi di rimborsabilità e prezzo (2)

■ **Classe A: sono rimborsati interamente dal SSN;** alcuni farmaci sono considerati di fascia A solo se prescritti per specifiche indicazioni che spetta al medico curante certificare (nota AIFA); al di fuori di queste indicazioni l'onere di spesa è a carico del cittadino. La rimborsabilità di un medicinale erogato in regime di assistenza SSN è concessa solo se il medicinale viene prescritto per le indicazioni *on label*; in caso contrario (*off-label*) la spesa è a carico del cittadino.

■ **Classe H: farmaci a carico del SSN utilizzati o forniti in ambito ospedaliero o in struttura a esso assimilabile.**

Classi di rimborsabilità e prezzo (3)

- **Classe C: non vengono rimborsati dal SSN, salvo casi specifici per particolari terapie.** In questi casi il prezzo è liberamente fissato dall'azienda farmaceutica, ma può essere aumentato solo nel mese di gennaio degli anni dispari
- **Classe C(nn) (C non negoziata): è stata introdotta con il Decreto Balduzzi** allo scopo di ridurre il tempo tra l'approvazione centralizzata di un medicinale da parte dell'EMA e la decisione in merito alle modalità di dispensazione e di rimborsabilità dell'AIFA. In questa classe i farmaci sono provvisti di AIC e, se commercializzati, sono prescrivibili al prezzo determinato dall'azienda farmaceutica, ma non sono a carico del SSN. La negoziazione del prezzo può avvenire successivamente quando (e se) il produttore decida di inoltrare richiesta di negoziazione del prezzo al fine di renderlo rimborsabile dal SSN.

Classi di rimborsabilità e prezzo (4)

Le classi di rimborsabilità non vanno confuse con il Prontuario della distribuzione diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale Ospedale-Territorio (PHT), che contiene l'elenco dei farmaci a distribuzione diretta da parte delle strutture pubbliche. Il PHT ha come obiettivo quello di garantire un equilibrio nella logica distributiva complessiva dei farmaci, in un assetto di miglioramento sanitario capace di contemperare anche il governo della spesa farmaceutica. In riferimento al setting assistenziale, e quindi alla modalità distributiva, si delineano 3 ambiti della terapia:

- **area H, ovvero della terapia intensiva ed esclusivamente ospedaliera**, il cui strumento è il Prontuario Ospedaliero;
- **area H-T della presa in carico e della continuità terapeutica, con il PHT;**
- **area T della cronicità e delle terapie a breve termine**, con prescrizioni da parte dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta tramite il PFN.

ATTIVITA' DELLA CTS

Regime di fornitura

Place in therapy

Rimborsabilità

Innovatività

Appropriatezza prescrittiva

Equivalenza terapeutica

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' (1)

Determina AIFA n. 1535/2017

Criteria per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per una specifica indicazione, la sua ammissione alla rimborsabilità e il possibile riconoscimento della innovatività, pur basandosi sostanzialmente sulle stesse evidenze, rappresentano tre procedure distinte, tra le quali non esiste una consequenzialità automatica. I principali obiettivi della normativa riguardante l'innovatività dei farmaci sono da un lato quello di garantire, armonizzandolo sul territorio nazionale, un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili, e dall'altro quello di incentivare lo sviluppo di farmaci che offrano sostanziali benefici terapeutici per i pazienti.

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' (2)

Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale, che tenga conto di tre elementi fondamentali:

1. il bisogno terapeutico;
2. il valore terapeutico aggiunto;
3. la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici.

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' (3)

1) BISOGNO TERAPEUTICO

Il bisogno terapeutico è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Ai fini del riconoscimento dell'innovatività il bisogno terapeutico può essere graduato in cinque livelli:

- Massimo: assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione;
- Importante: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto;
- Moderato: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
- Scarso: presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole;
- Assente: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' (4)

2) VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

Il valore terapeutico aggiunto è determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Ai fini del riconoscimento dell'innovatività del farmaco in relazione all'indicazione specifica il valore terapeutico aggiunto può essere graduato in cinque livelli:

- Massimo: maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale;
- Importante: maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;

continua

segue

- Moderato: maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- Scarso: maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- Assente: assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

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.

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' (5)

3) QUALITA' DELLE PROVE

La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco in relazione alla specifica indicazione 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*; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>).

In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare:

- Alta;
- Moderata;
- Bassa;
- Molto bassa.

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' (6)

I possibili esiti della valutazione sono:

- *riconoscimento dell'innovatività* in relazione alla singola indicazione terapeutica, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);
- *riconoscimento dell'innovatività condizionata* (o potenziale in relazione alla singola indicazione terapeutica, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);
- *mancato riconoscimento dell'innovatività* in relazione alla singola indicazione terapeutica.

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' (7)

Come stabilito dall'articolo 1, comma 402, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017), il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi per il farmaco " *first in class*", mentre eventuali " *followers*", che venissero riconosciuti come innovativi in relazione alla medesima indicazione, potranno beneficiarne per il periodo residuo. La CTS attribuisce la durata dell'innovatività in relazione alla specifica indicazione al momento del riconoscimento del requisito.

La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. Nella rivalutazione di farmaci ad innovatività condizionata in relazione ad una specifica indicazione, la disponibilità di nuove evidenze che venissero valutate positivamente dall'AIFA, previo parere della CTS, potrà portare al riconoscimento dell'innovatività piena, con il conferimento dei benefici per il tempo residuo di durata prevista.

In ogni caso, per i farmaci ad innovatività condizionata la sussistenza del requisito sarà rivalutata decorsi 18 mesi dalla sua concessione, su istanza dell'azienda titolare o di ufficio.

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' (8)

In presenza di evidenze che smentiscano quelle che ne avevano giustificato il riconoscimento o ne ridimensionino l'effetto, l'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione non potrà essere confermata, e i benefici ad essa connessi decadranno, con conseguente avvio di una nuova negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

In caso di autorizzazione di una nuova indicazione di un farmaco già riconosciuto come innovativo rispetto ad altra indicazione, la CTS potrà avviare, su richiesta o autonomamente, la valutazione del requisito dell'innovatività. In tal caso, la durata del beneficio non potrà superare i 36 mesi decorrenti dal riconoscimento dell'innovatività della nuova indicazione.

ATTIVITA' DELLA CTS

Regime di fornitura

Place in therapy

Rimborsabilità

Innovatività

Appropriatezza prescrittiva

Equivalenza terapeutica

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA registri di monitoraggio

La CTS approva i registri di monitoraggio.

I Registri di monitoraggio AIFA sono strumenti introdotti con l'obiettivo di promuovere l'appropriatezza prescrittiva di farmaci innovativi ad alto costo, raccogliere dati *post marketing* per definirne l'efficacia nella reale pratica clinica e governare i meccanismi di rimborso da parte del SSN.

L'AIFA, infatti, può stipulare accordi di rimborsabilità o accesso condizionato al mercato per i farmaci innovativi e/o ad alto costo. Tali accordi sono denominati *Managed Entry Agreements* (MEAs) o accordi negoziali di condivisione del rischio.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

piani terapeutici e note AIFA

La CTS definisce anche se è necessario:

- predisporre un Piano Terapeutico (PT): il farmaco, la cui prescrizione è a carico del SSN, richiede che sia effettuata la diagnosi e definito un Piano Terapeutico da parte delle strutture specialistiche. Il Piano Terapeutico è un modulo che viene compilato dal medico specialista operante nei centri specialisti autorizzati dalla Regione e consente, per alcuni farmaci utilizzati in patologie particolarmente impegnative che necessitano di percorsi diagnostico-terapeutici altamente specialistici, la prescrizione sul territorio anche da parte del medico di medicina generale;
- introdurre delle note limitative (Note AIFA): esse costituiscono uno strumento per assicurare l'appropriatezza di impiego dei farmaci orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di principi attivi ritenuti più efficaci e sperimentati. Le Note, quindi, sono uno strumento regolatorio che definisce alcuni ambiti di rimborsabilità dei farmaci senza interferire con la libertà di prescrizione del medico ma rappresentano, comunque, delle indicazioni che ogni medico deve rispettare per poter prescrivere alcuni farmaci a carico del SSN.

Il Piano Terapeutico e le Note AIFA sono uno strumento importante per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci.

ATTIVITA' DELLA CTS

Regime di fornitura

Place in therapy

Rimborsabilità

Innovatività

Appropriatezza prescrittiva

Equivalenza terapeutica

EQUIVALENZA TERAPEUTICA (1)

determinazione AIFA n. 818/2018

La valutazione dell'equivalenza terapeutica costituisce un metodo attraverso cui è possibile confrontare medicinali contenenti principi attivi diversi ma con le stesse indicazioni, al fine di identificare aree di sovrapposibilità terapeutica nelle quali non siano rinvenibili, alla luce delle conoscenze scientifiche, differenze cliniche rilevanti in termini di efficacia e di sicurezza (profili rischio-beneficio sovrapposibili).

Stabilire l'equivalenza terapeutica è necessario ai fini dell'acquisto centralizzato di farmaci attraverso gare in concorrenza ed è, pertanto, uno degli strumenti per favorire la razionalizzazione della spesa ed allocare le risorse risparmiate a garanzia di un più ampio accesso alle terapie. Questo aspetto è particolarmente rilevante per farmaci utilizzati direttamente in ospedale o forniti ai cittadini attraverso l'erogazione diretta (direttamente dalle farmacie delle Aziende sanitarie o «per conto» attraverso le farmacie al pubblico). Il metodo è applicato nell'interesse dei pazienti e dei cittadini in quanto si propone l'obiettivo di facilitare l'accesso a terapie di pari efficacia e sicurezza, alla luce delle conoscenze scientifiche, ad un prezzo determinato dalla competizione. E' un approccio che non esclude tuttavia l'esistenza di peculiarità di singoli principi attivi, che dovranno essere identificate e garantite nell'uso clinico e garantisce, comunque, la libertà prescrittiva del singolo medico in quanto quest'ultimo potrà individuare aree di utilizzo specifico dei singoli principi attivi all'interno della classe di farmaci coinvolti nell'equivalenza terapeutica.

EQUIVALENZA TERAPEUTICA (2)

determinazione AIFA n. 818/2018

Sono sempre esclusi dalla valutazione dell'equivalenza terapeutica i farmaci che, in un confronto testa a testa nell'ambito di uno studio clinico randomizzato, si siano dimostrati superiori (purché la superiorità possa essere ritenuta clinicamente rilevante) su esiti clinicamente rilevanti.

Inoltre, nell'ipotesi di gare in equivalenza, le regioni dovranno definire la quota del fabbisogno oggetto della gara e per tutelare eventuali sottopopolazioni di pazienti che necessitano di uno specifico principio attivo tra quelli in gara, tale quota non potrà superare l'80 per cento del totale.

La procedura prevede che AIFA, tramite la Commissione tecnico scientifica (CTS), si pronunci sull'equivalenza terapeutica delle terapie di categoria omogenea su specifica richiesta delle regioni.

Il punto chiave è quindi la possibilità per le regioni di attivare gare regionali sulla base del parere sull'equivalenza terapeutica rilasciato, con l'obbligo però di riservare una quota per le eventuali prescrizioni in deroga da parte dei medici, che dovranno motivare la richiesta.

EQUIVALENZA TERAPEUTICA (3)

determinazione AIFA n. 818/2018

Possono essere ammessi alla valutazione di equivalenza terapeutica farmaci in possesso dei seguenti requisiti:

1. essere dei principi attivi per i quali vi sia esperienza d'uso, intesa come periodo di rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale di almeno 12 mesi;
2. presentare prove di efficacia che non derivano da studi di superiorità di un farmaco rispetto all'altro, ma che derivano da studi testa a testa di equivalenza o non inferiorità; le prove accettabili per quanto riguarda la valutazione di efficacia e sicurezza sono rappresentate esclusivamente da studi clinici randomizzati e controllati di fase III o IV, da revisioni sistematiche della letteratura o dall'EPAR. Per quanto riguarda la sicurezza sono accettabili anche studi osservazionali comparativi. Non sono accettabili evidenze di livello inferiore (*abstract, case report, revisioni narrative della letteratura*).
3. appartenere alla stessa classificazione ATC di 4° livello;
4. possedere indicazioni terapeutiche principali sovrapponibili (anche per quanto riguarda le sottopopolazioni target), come da sezione 4.1 dell'RCP;
5. utilizzare la medesima via di somministrazione;
6. prevedere uno schema posologico di intensità e durata sostanzialmente sovrapponibili.

Specifiche situazioni non previste nei punti di cui sopra potranno, comunque, essere valutate caso per caso dalla CTS, in base alle richieste pervenute e alle prove di efficacia disponibili

EQUIVALENZA TERAPEUTICA (4)

determinazione AIFA n. 818/2018

La CTS svolge le seguenti funzioni:

1. Valutare le richieste pervenute sulla base di una relazione documentata che contenga tutti gli elementi sopra previsti, applicando il metodo dell'equivalenza terapeutica. Tale relazione deve essere approvata da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare comprendente gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione, che deve definire l'indicazione e/o le indicazioni d'uso prevalente, identificare eventuali condizioni d'uso particolari (ad esempio uso pediatrico, insufficienza renale o epatica, ecc). Nell'ipotesi di gare in equivalenza, dovrà essere definita la quota del fabbisogno che sarà oggetto della gara. Allo scopo di tutelare eventuali sottopopolazioni di pazienti che necessitino di uno specifico principio attivo tra quelli previsti nella gara di equivalenza, tale quota non potrà in ogni caso superare l'80% del totale.
2. Produrre un parere preliminare sull'equivalenza oggetto della richiesta, che viene pubblicato sul sito istituzionale di AIFA per consentire alle aziende farmaceutiche interessate di sottoporre eventuali studi non considerati in fase di istruttoria (purché rientranti tra quelli ritenuti accettabili), e che a loro giudizio possano modificare la conclusione di equivalenza terapeutica. L'analisi di tali studi costituirà parte del parere conclusivo.
3. Sottoporre la proposta di parere conclusivo ad AIFA per la decisione finale e relativa pubblicazione sul sito istituzionale. Tale parere dovrà essere riutilizzato da altre strutture abilitate all'acquisto e integrato nella relazione del gruppo di lavoro locale.

COMITATO PREZZI E RIMBORSO (CPR)

L'attuale Regolamento di organizzazione e funzionamento prevede che il CPR:

- istruisca la pratica negoziale in base ai criteri stabiliti dalla CTS sul *place in therapy*, all'innovatività ed al regime di fornitura;
- proponga un accordo negoziale nel quale è indicato, tra le altre, il prezzo del medicinale;
- formuli pareri
 - ✓ di natura farmaco-economica,
 - ✓ in ordine al contenimento del tetto di spesa farmaceutica,
 - ✓ in merito alla verifica delle condizioni negoziali alla scadenza del contratto

I pareri del CPR sono **obbligatori ma NON vincolanti**

ALL'ATTENZIONE DEL CPR

Istanze di contrattazione del prezzo di medicinali autorizzati con procedura centralizzata, mutuo riconoscimento/decentrata, nazionale, suddivise nelle seguenti tipologie negoziali:

- ✓ farmaci orfani,
- ✓ nuove entità chimiche,
- ✓ nuove confezioni/nuovi dosaggi,
- ✓ estensione delle indicazioni/posologia,
- ✓ rinegoziazioni
- ✓ generici/biosimilari
- ✓ altro



Settore Strategia ed
Economia del
Farmaco

Istanze di modifica di tetti di spesa

Suddivise per **ISTRUTTORIA CPR, CONVOCAZIONE CPR**

DELIBERA CIPE 2001 (1)

La determinazione del prezzo avviene attraverso la contrattazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche (Legge del 24 novembre 2003, n. 326) e segue i criteri indicati dalla Deliberazione del Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) del 1° febbraio 2001 "Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci" (Deliberazione n. 3/2001).

La negoziazione del prezzo di una nuova specialità medicinale considera i seguenti criteri (raggiunto un accordo su questi punti, tramite contrattazione con il richiedente e titolare dell'AIC, viene stipulato l'accordo negoziale):

■ rapporto costo/efficacia favorevole nelle situazioni in cui il nuovo medicinale si dimostra utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali non esiste alcuna terapia efficace oppure i medicinali già disponibili forniscono una risposta inadeguata oppure quando il nuovo medicinale ha un rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a medicinali già disponibili in Prontuario per la stessa indicazione, ovvero altri elementi di interesse per il SSN opportunamente quantificati; qualora il nuovo medicinale non presenti una superiorità clinica significativa rispetto a prodotti già disponibili deve essere quantomeno ugualmente efficace e sicuro di altri prodotti già disponibili;

DELIBERA CIPE 2001 (2)

- se il medicinale oggetto della contrattazione è già commercializzato in altri paesi (prezzi, consumi, condizioni di rimborsabilità ecc.);
- classe terapeutica di appartenenza;
- quote di mercato acquisibili nei successivi ventiquattro mesi nello specifico segmento di mercato;
- variazioni di spesa prevedibili per il SSN nelle distinte componenti;
- valutazione dell'impatto economico sul SSN;
- rapporto costo terapia/die rispetto ai prodotti autorizzati per la stessa indicazione clinica (farmaci analoghi);
- quote di mercato attese;
- confronto con prezzi e consumi degli altri paesi europei.

DELIBERA CIPE 2001 (3)

Il prezzo di un farmaco viene distinto in:

- prezzo *ex Factory* (EF) o prezzo ricavo industria;
- prezzo al pubblico (PP) comprensivo di IVA. È pari al prezzo EF e delle quote di spettanza al grossista e al farmacista;
- prezzo massimo di cessione SSN;
- prezzo di riferimento per i farmaci generici.

I farmaci generici sono stati suddivisi in categorie omogenee comprendenti tutti i farmaci composti dallo stesso principio attivo. Per ogni categoria è stato poi fissato un prezzo di riferimento, cioè la somma massima che il SSN paga per tutti i farmaci inseriti in quella categoria. Mensilmente, l'AIFA aggiorna le liste di trasparenza dei farmaci dal brevetto scaduto e dei relativi generici.

DURATA DEL CONTRATTO E RINNOVAZIONE

Il prezzo definito al termine della procedura negoziale come prezzo *ex factory*, è valido per un periodo di ventiquattro mesi fatte salve le diverse clausole contrattuali.

Qualora sopravvengano modifiche delle indicazioni terapeutiche e/o della posologia, tali da far prevedere un incremento del livello di utilizzazione del farmaco, ciascuna delle parti può riaprire la procedura negoziale anche prima della scadenza del periodo previsto.

Il contratto si rinnova per ulteriori ventiquattro mesi alle medesime condizioni qualora una delle parti non faccia pervenire all'altra almeno novanta giorni prima della scadenza naturale del contratto, una proposta di modifica delle condizioni.

Una volta aperto il processo negoziale, fino alla conclusione del procedimento resta operativo l'accordo precedente.

ACCORDI DI CONDIVISIONE DEL RISCHIO

Management Entry Agreements MEAs

Esistono due grandi tipologie di accordi:

- finanziario (Financial-based): Cost sharing, Capping o Payback;
- basato su outcome (Performance-based Risk Sharing): Payment by Result, Success Fee, Risk Sharing

Nello specifico:

- Cost Sharing (CS): prevede uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, così come individuati dall'RCP;
- Capping/payback: prevede che siano poste a carico dell'azienda farmaceutica le confezioni erogate oltre al superamento della quantità del farmaco stabilito dall'accordo negoziale. Durante la negoziazione dell'accordo, l'AIFA valuta attentamente il momento in cui valutare la rispondenza al trattamento dei pazienti. ~~La scelta viene fatta sulla base delle curve di sopravvivenza e, in particolare, delle curve TTOT (*Time To Off Treatment*).~~ La durata del monitoraggio dipende dalle caratteristiche del farmaco, dalla storia naturale della patologia trattata e dagli accordi negoziali concordati tra le parti.

continua

..... segue

- **Payment by Result (PbR):** estende le modalità del RS, prevedendo un rimborso totale da parte dell'azienda farmaceutica di tutti i pazienti che non rispondono al trattamento (payback da parte delle aziende farmaceutiche del 100% dei fallimenti terapeutici)
- **Success Fee (SF):** rimborso a posteriori del 100% del successo terapeutico. Tale accordo prevede che il SSN, successivamente alla valutazione della risposta al trattamento, solo nei casi di successo terapeutico provveda a remunerare le corrispondenti confezioni dispensate
- **Risk Sharing (RS):** rispetto al CS, prevede uno sconto che si applica esclusivamente ai pazienti non rispondenti al trattamento

FARMACI ONCOLOGICI

Esempi di risk-sharing/payment by results

Principio attivo (nome commerciale)	Indicazione autorizzata	Data di inizio	Schema di Risk Sharing / payment by results
ERLOTINIB (Tarceva®)	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico	24/07/2006	Sconto sul prezzo Ex fabbrica del 50% per il SSN, per i primi 2 mesi/ 2 cicli chemioterapici. Follow-up previsto dopo 8 settimane di trattamento
SUNITINIB (Sutent®)	Trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC), (trattamento di prima e seconda linea)	09/11/2006	Sconto in merce del 50% per il SSN, per i primi 3 mesi/ 2 cicli di trattamento
SORAFENIB (Nexavar®)	Carcinoma a cellule renali (RCC) (trattamento di seconda linea)	09/11/2006	Sconto in merce del 50% per il SSN, per i primi 3 mesi/ 3 cicli di trattamento
	Trattamento dell'epatocarcinoma	17/06/2008	Intero prezzo del farmaco per i primi 2 mesi di trattamento, in seguito rimborso del costo con nota di credito per i pazienti non-responders
DASATINIB (Sprycel®)	Trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia. Trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA)	16/05/2007	fornitura gratuita per il SSN, per il primo mese/ 1 ciclo di trattamento, dopo accertata progressione (risposta citogenetica)
TASIGNA	Tasigna è indicato per il trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica.		Intero prezzo del farmaco per il primo mese di trattamento, in seguito rimborso del costo con nota di credito per i pazienti non-responders
BEVACIZUMAB (Avastin®)	In combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine e' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto	17/06/2008	Intero prezzo del farmaco per il SSN, per le prime 6 settimane di trattamento. In seguito rimborso del 50% del costo. Per i soli pazienti che rispondono al trattamento, fornitura gratuita del farmaco dopo il 15° ciclo (al dosaggio di 10 mg/Kg ogni 2 settimane) o dopo l'11° ciclo (al dosaggio di 15 mg/Kg ogni 3 settimane) di trattamento ricevuto per ogni paziente.
	In combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico		
	In aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il 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 combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico..		
 REVLIMID	Revlimid, in associazione con desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia		risk sharing (50%) per i primi due cicli e sconto per il Ssn del 2%.

PARERE CPR SU SIMPONI (golimumab)

estensione indicazione CU

A seguito del parere della CTS di luglio 2014 sull'estensione delle indicazioni terapeutiche alla colite ulcerosa (*" Il prezzo del farmaco deve essere vantaggioso anche per il SSN, pertanto esso dovrà confrontarsi con il prezzo di adalimumab anch'esso somministrato per via sottocutanea e dovrà essere attivato un meccanismo di PbR come previsto per adalimumab (8 settimane)"*)

l'azienda titolare ha proposto un aumento dello sconto inizialmente presente nel dossier prezzi (da calcolare su tutta la molecola) e il CPR nella seduta di settembre 2014 ha ritenuto tale proposta accettabile, in considerazione che l'estensione CU valeva circa 1 milione/anno a fronte di una spesa totale annua per Simponi di circa 23 milioni.

L'accordo è stato quindi chiuso sulla base della proposta dell'azienda, con l'apertura del registro di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva e per la definizione del PbR.

Il registro per la CU e il relativo PbR sono stati eliminati nel 2017, quando il medicinale ha ottenuto un'ulteriore indicazione terapeutica per la spondilite anchilosante

PARERE CPR SU ENTYVIO (vedolizumab)

nuova AIC – CU e Chron

A seguito del parere CTS del febbraio 2015 (“..... Permane, anche a fronte della scarsa consistenza dei dati degli studi registrativi, un rilevante problema di costi, in quanto la cifra proposta non è assolutamente accettabile per il SSN. Pertanto, nell’inviare il farmaco alla negoziazione CPR, la CTS suggerisce che il prezzo di vedolizumab debba essere confrontato con quello degli altri anti-TNF alfa con analogo indicazione considerando anche la disponibilità di un biosimilare di infliximab),

il CPR, nella seduta di settembre 2015, ha richiesto all’azienda titolare una riduzione del prezzo di circa il 35% rispetto alla sua proposta iniziale; tale richiesta non è stata accettata dall’azienda (motivazioni: non accettazione del confronto del prezzo dei biosimilari di infliximab; previsione del mercato di Entyvio molto minore rispetto alla prima ipotesi inserita nel dossier -poiché il Chron è stato messo dalla CTS in terza linea) e contro-propone uno sconto poco superiore all’1%; a seguito di ciò, il CPR, nella seduta di dicembre 2015, classifica il farmaco in classe C. L’azienda chiede di essere convocata e, con la negoziazione avvenuta nella seduta di gennaio 2016, si è trovato un accordo intermedio tra le due proposte, con la definizione del prezzo e l’apertura di un registro di monitoraggio per l’indicazione Chron.

Nel 2018 è stata approvata una scheda di prescrizione ospedaliera per i farmaci biologici autorizzati per la CU (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab) che vengono posti in seconda linea dopo la terapia convenzionale

PARERE CPR SU STELARA (ustekinumab) estensione indicazione Chron

A seguito del parere CTS di febbraio 2017 (e dei successivi approfondimenti di luglio e di settembre 2017) che ammetteva il farmaco alla rimborsabilità e che per la definizione del prezzo identificava quali alternative terapeutiche: "*anti-TNF alfa e vedolizumab (nei pz che hanno fallito la terapia convenzionale); adalimumab (sc) (nei pz che hanno fallito gli anti-TNF alfa e che rispondono passando da infliximab (ev) a alimumab; vedolizumab (ev) (nei pz che hanno fallito infliximab o adalimumab), proponendo nel contempo un PT congiunto per ustekinumab e vedolizumab , ci inserire i medicinali biologici successivamente autorizzati per il Chron"*

il CPR, *a febbraio 2018*, rileva che il costo terapia è considerevolmente più elevato sia rispetto agli originator che rispetto ai farmaci biosimilari, pertanto, il CPR chiede uno sconto considerevole per la molecola. A seguito delle controdeduzioni dell'azienda (che afferma che Stelara debba compararsi esclusivamente con Entyvio), il CPR, *ad aprile 2018*, chiarisce che, come si evince anche dall'analisi di *budget impact* presentata dalla ditta, l'entrata sul mercato di Stelara eroderebbe le quote di mercato anche di altri farmaci biologici di prezzo inferiore e quindi convoca l'azienda per la negoziazione che si è svolta *a maggio 2018*: in conclusione, si è trovato un accordo su una posizione intermedia.

Per Stelara è stata predisposta una scheda di prescrizione ospedaliera cartacea

Alessandra Dell'Utri
a.dellutri@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it

