



Monitoraggio delle estensioni di indicazione e posologia approvate da EMA

*AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL
FARMACO
SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO*



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO



Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma
SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO:

Francesco Trotta
Maria Grazia Ursino

Indice

Introduzione.....	4
Obiettivi.....	5
Il processo di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci.....	6
Metodologia.....	8
Risultati	12
Conclusioni.....	18

Introduzione

Ai fini di una migliore attività di gestione e ottimizzazione delle procedure di ammissione alla rimborsabilità e definizione del prezzo dei medicinali, nel corso dell'Anno 2021, il Settore HTA ed Economia del Farmaco, nel rispetto delle sue competenze e sulla base della normativa vigente, ha definito la procedura che consente di effettuare il monitoraggio sistematico di tutte le nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie approvate con procedura centralizzata per medicinali già disponibili sul mercato in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Tale attività assicura un ruolo attivo di AIFA di controllo sul territorio, garantendo che l'utilizzo del farmaco, già classificato come disponibile in regime rimborso, possa essere prescritto per la nuova indicazione con onere a carico del SSN solo a fronte della conclusione della procedura di contrattazione del prezzo e della correlata conferma della rimborsabilità del medicinale stesso.

L'attività di monitoraggio periodico delle estensioni di indicazione e posologia autorizzate da EMA con procedura centralizzata viene altresì svolta in ottemperanza a quanto disposto dall'*art. 12, comma 7, del D.L. 158/2012, convertito, con modificazioni, dalla L. 189/2012, "Quando è autorizzata un'estensione delle indicazioni terapeutiche di un medicinale autorizzato per l'immissione in commercio secondo la procedura prevista dai regolamenti comunitari di cui al comma 5 e già classificato come farmaco erogabile dal Servizio sanitario nazionale, il medicinale non può essere prescritto per le nuove indicazioni con onere a carico del Servizio Sanitario Nazionale prima della conclusione della procedura di contrattazione del prezzo e della correlata conferma della rimborsabilità del medicinale medesimo, nonché della pubblicazione, da parte dell'AIFA, del nuovo prezzo ai sensi della normativa vigente..."*.

Il presente rapporto illustra in forma descrittiva il monitoraggio condotto su tutte le variazioni approvate con procedura centralizzata per l'introduzione di nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie nell'**Anno 2021**.

Obiettivi

La necessità di monitorare le nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie approvate per medicinali già disponibili in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale riveste un ruolo importante nell'ambito delle attività dell'Agenzia, e si pone i seguenti obiettivi:

- garantire il rispetto delle competenze del Settore HTA secondo quanto disposto dalla normativa vigente;
- garantire l'accesso dei pazienti ai farmaci rimborsati per specifiche indicazioni terapeutiche, assicurando altresì la sostenibilità della spesa farmaceutica;
- garantire maggiore trasparenza dell'iter negoziale nelle contrattazioni di medicinali per la rimborsabilità da parte del SSN.

Il processo che definisce la rimborsabilità e il prezzo dei medicinali

Nell'ambito delle sue funzioni, ad AIFA spetta determinare, in contrattazione con l'azienda produttrice, la rimborsabilità e il prezzo dei medicinali così come disciplinato dal *Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019* che ha abrogato la *Delibera CIPE n. 3 di febbraio 2001*. L'aspetto negoziale rappresenta uno snodo fondamentale della gestione del farmaco in Italia, incidendo direttamente su accesso e disponibilità di trattamenti efficaci e sulla sostenibilità della spesa pubblica.

Il Decreto ha definito in dettaglio la documentazione e gli elementi informativi che il richiedente deve fornire per il medicinale interessato dalla procedura di negoziazione, attraverso la presentazione di un'istanza corredata da un apposito "Dossier".

L'AIFA si è dotata del documento "*Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019*" che descrive nel dettaglio, per ognuna delle sezioni previste nello schema del Dossier, quali sono le informazioni che l'AIFA ritiene necessario acquisire ai sensi di quanto disposto in via generale dal Decreto.

La procedura negoziale è attivata dall'azienda farmaceutica interessata alla rimborsabilità del medicinale da parte del SSN che presenta la richiesta di accesso alla negoziazione con la sottomissione dell'*e-dossier*. La procedura può, altresì, essere avviata anche dall'AIFA nel caso si tratti di medicinali la cui rimborsabilità presenti un significativo impatto in termini di spesa del Servizio Sanitario Nazionale o di inappropriata prescrizione, o che non siano mai stati oggetto di precedente contrattazione. Può essere, altresì, avviata dall'AIFA nel caso in cui una precedente procedura di negoziazione si sia conclusa con mancato accordo e conseguente collocazione del farmaco in fascia di non rimborsabilità (classe C).

La procedura negoziale inizia previa verifica di natura amministrativa della documentazione sottomessa dall'Azienda titolare del medicinale al Settore HTA ed Economia del Farmaco di AIFA.

Il processo che definisce la rimborsabilità e il prezzo del medicinale prevede una prima fase di valutazione presso il Segretariato HTA che, con il supporto di esperti di vari settori, tra cui clinici specialisti ed economisti, formula una o più proposte di parere per la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS).

La CTS esprime parere sul *place in therapy* del medicinale, sul valore terapeutico aggiunto rispetto ai medicinali indicati quali medicinali comparatori di riferimento e/o alle strategie terapeutiche farmacologiche di uso già consolidato. La CTS valuta, inoltre, la richiesta di attribuzione del requisito di innovatività su richiesta dell'Azienda, attribuisce il regime di fornitura, e la classe di rimborsabilità

al medicinale in domanda, o ne dà conferma nel caso di nuove indicazioni terapeutiche. Stabilisce, infine, l'introduzione di specifici strumenti di appropriatezza prescrittiva (registri di monitoraggio, piani terapeutici e Note AIFA).

Ove ricorrano le condizioni di necessità, al fine di assicurare una maggiore appropriatezza d'uso ovvero individuare specifici ambiti di utilizzo, possono essere introdotte limitazioni alla rimborsabilità.

In definitiva, per stabilire se un determinato medicinale sia meritevole di essere ammesso al rimborso da parte del SSN, dovranno essere definite le seguenti condizioni: un rapporto rischio-beneficio favorevole rispetto alle alternative terapeutiche, il valore clinico del farmaco e il valore terapeutico aggiunto rispetto ai medicinali indicati come comparatori di riferimento, un'efficacia simile o superiore rispetto ai medicinali già disponibili, ed, infine, un rapporto costo-efficacia favorevole nella prevenzione o trattamento di patologie o sintomi per i quali non esiste alcuna terapia efficace.

Il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), sulla base del parere della CTS, definisce il prezzo da attribuire al medicinale e la classe di rimborsabilità.

La proposta di accordo negoziale formulata dal CPR viene presentata all'Azienda che può accettarla o inviare le proprie controdeduzioni, potendo, inoltre, richiedere di essere convocata innanzi al CPR ai fini del raggiungimento dell'accordo negoziale.

La procedura negoziale si conclude mediante l'accordo tra l'AIFA e l'azienda farmaceutica con la fissazione delle condizioni di rimborsabilità e prezzo.

Gli esiti della negoziazione sono trasmessi al Consiglio di Amministrazione dell'AIFA per la delibera finale. La procedura si conclude con l'adozione di un provvedimento pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (G.U.R.I.)

In caso di mancato accordo, il farmaco viene classificato come non rimborsabile (classe C). Nel caso di nuova indicazione terapeutica, la negoziazione si conclude con la mancata ammissione alla rimborsabilità da parte del SSN dell'indicazione stessa.

Metodologia

È stata condotta un'analisi sulle procedure di variazione approvate da EMA per l'introduzione di nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie, che hanno ricevuto il parere favorevole del CHMP e la successiva Decisione della Commissione Europea nel periodo compreso tra gennaio e dicembre 2021.

Partendo dall'elenco di tutte le variazioni approvate da EMA reso disponibile mensilmente dall'Ufficio Procedure Centralizzate di AIFA, è stato costruito un database contenente le seguenti informazioni:

- Medicinale (nome commerciale)
- Principio attivo
- Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).
- Codice ATC (IV livello).
- Numero di procedura EMA.
- Descrizione della natura della variazione.
- Data della decisione della Commissione Europea.
- Data sottomissione istanza di rimborsabilità e prezzo (se già disponibile).
- Data trasmissione all'Azienda Titolare della richiesta di presentazione dell'istanza di rimborsabilità e prezzo.
- Data trasmissione all'Azienda Titolare di eventuale sollecito per la richiesta di presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo.
- Campo note per la tracciatura delle informazioni considerate rilevanti ai fini del monitoraggio.

Per l'implementazione del database sono stati utilizzati, laddove necessario, i documenti disponibili sul portale EMA, a corredo della procedura di variazione (*EPAR e RCP*) e i dati registrati nel sistema NPR che raccoglie tutte le informazioni relative alle procedure di P&R.

Il sistema NPR è uno strumento informatico che ha seguenti funzioni:

- consente ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di presentare digitalmente l'istanza di P&R, presentando a corredo il dossier e gli altri documenti obbligatori;

- consente il tracciamento e il monitoraggio dello status del procedimento negoziale nelle sue diverse fasi da parte dei titolari dell'AIC e dell'AIFA;
- raccoglie informazioni sulla tipologia negoziale (es. nuova entità chimica, farmaco orfano, estensione delle indicazioni, generico, ecc.), informazioni sulle tempistiche delle diverse fasi procedurali, e ulteriori dati amministrativi.

Sulla base di questi dati, si è proceduto ad effettuare un'analisi descrittiva delle estensioni di indicazione/posologia. In particolare è stato definito:

- a) il numero complessivo di variazioni approvate da EMA nel corso dell'anno 2021.
- b) il numero complessivo di variazioni approvate, distinguendo tra quelle aventi ad oggetto estensioni di indicazione e quelle riguardanti estensioni di posologia.
- c) il numero complessivo di variazioni approvate distinguendo tra quelle riguardanti medicinali originatori e quelle approvate per medicinali generici/biosimilari.
- d) il numero complessivo di variazioni approvate da EMA (estensioni di indicazione/posologia) per medicinali non ancora classificati ai fini della rimborsabilità (classe Cnn) o medicinali non rimborsati dal SSN (classe C), e pertanto escluse dal monitoraggio.

Per ciascuna delle variazioni ritenute valutabili ai fini del monitoraggio (avendo preventivamente escluso quelle relative a farmaci in Cnn o classe C), si è proceduto ad analizzare l'impatto in termini di spesa pubblica, valutando se le modifiche di indicazione/posologia si configuravano come un allargamento della popolazione eleggibile al trattamento nel caso di nuove indicazioni terapeutiche, o come un aumento nei consumi del medicinale laddove la variazione modificava lo schema posologico del medicinale in questione.

Per ciascuna delle variazioni rientranti nella fattispecie sopra descritta si è proceduto a verificare l'avvenuta presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda titolare, ai sensi del *D.M. 2 agosto 2019*.

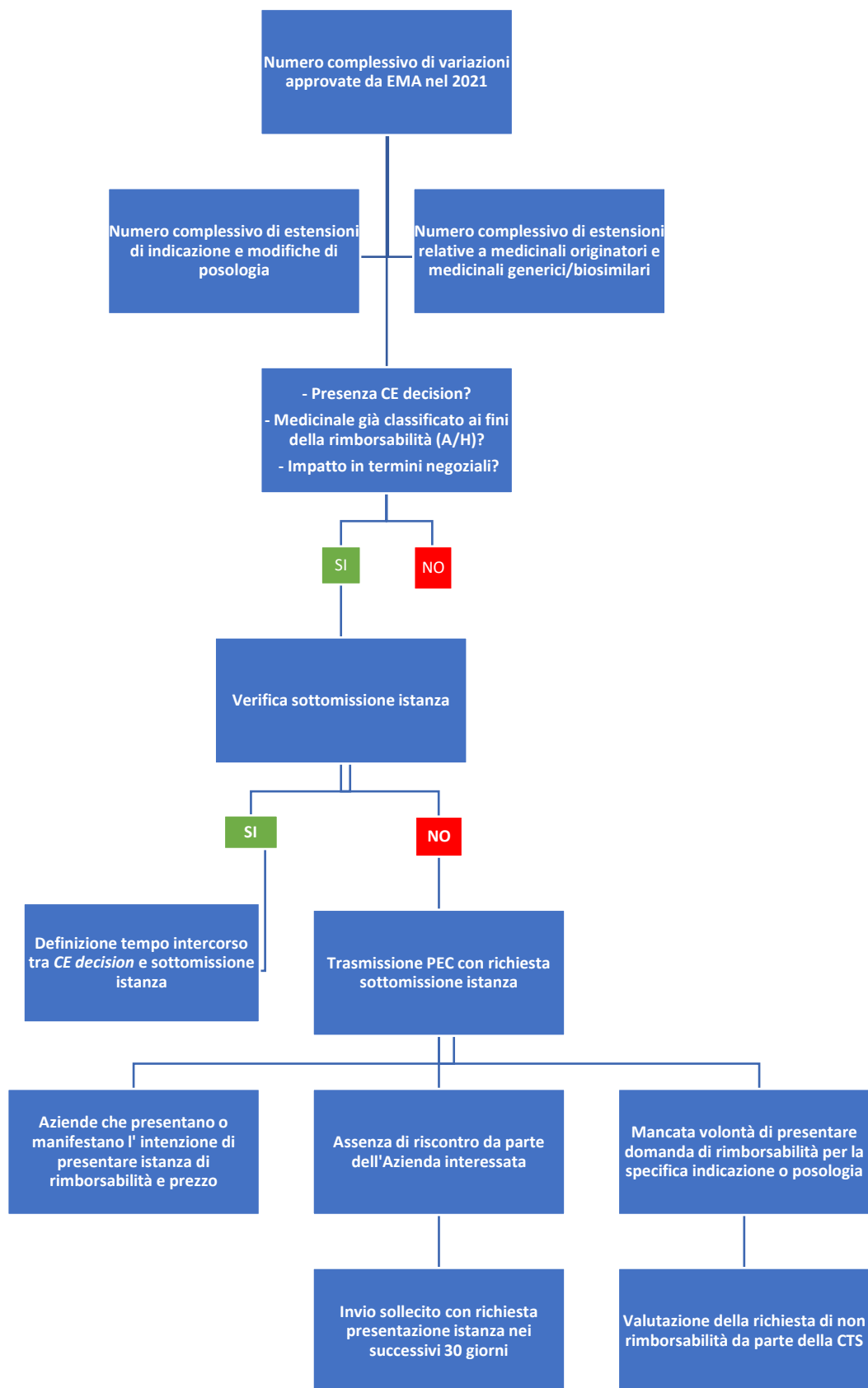
Nei casi rilevati di mancata sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo, si è provveduto a richiedere alle singole aziende titolari di presentare apposita istanza di cui all'*Art. 12 comma 7 del D.L. 158/2012*.

In tutti i casi in cui è stata riscontrata l'avvenuta sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo, è stato definito il tempo, espresso in giorni, dalla data della Decisione della Commissione Europea (CE) alla data della presentazione all'AIFA del Dossier di Prezzo e Rimborso.

La **Figura 1** descrive nel dettaglio le diverse fasi dell'analisi.

L'attività di monitoraggio di tutte le nuove indicazioni terapeutiche e/o di posologia autorizzate da EMA nel periodo di riferimento gennaio-dicembre 2021 è proseguita nel corso dell'anno 2022 soprattutto laddove si è reso necessario il richiamo delle singole aziende che nei tempi previsti non avevano provveduto alla sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo.

Figura 1. Flow chart per la conduzione del monitoraggio delle estensioni

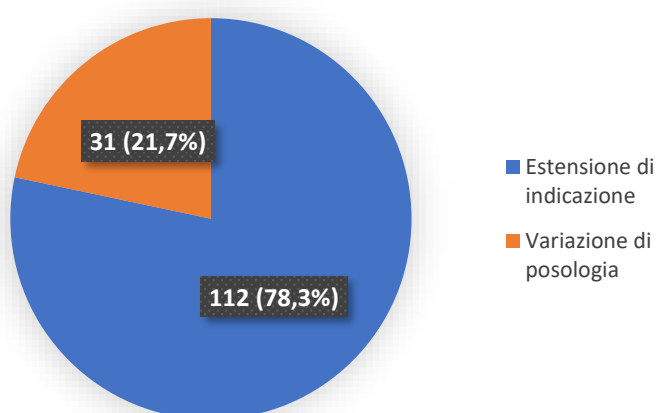


Risultati

Nel periodo gennaio-dicembre 2021 sono state oggetto di monitoraggio un **totale di 143** variazioni approvate da EMA con procedura centralizzata relative a nuove indicazioni terapeutiche e/o modifiche di posologia.

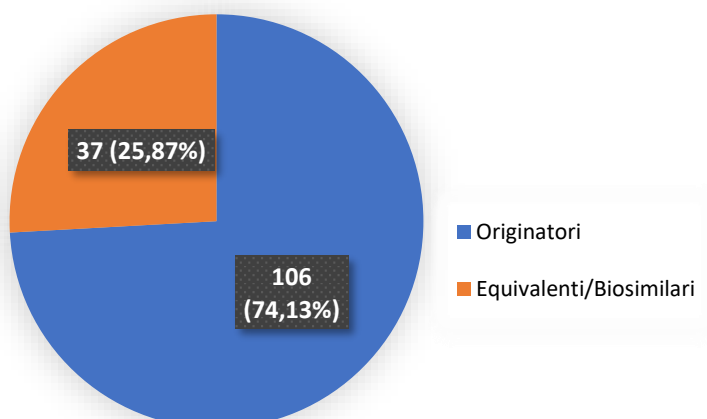
È stato analizzato che, sul totale delle **143** estensioni di indicazioni o variazioni di posologia, **112 (78,3%)** riguardavano estensioni di indicazioni e **31 (21,7%)** variazioni di posologia (**Fig. 2**).

Figura 2. Estensioni di indicazione e variazioni di posologia autorizzate EMA 2021



Sul totale delle **143** estensioni di indicazione e/o variazioni di posologia, **106 (74.1%)** riguardavano medicinali originatori e **37 (25,9%)** medicinali equivalenti o biosimilari (**Fig. 3**).

Figura 3. Estensioni di indicazione e variazioni di posologia autorizzate EMA 2021



Dal monitoraggio è altresì emerso che, sull'ammontare delle **143** estensioni di indicazione o variazioni di posologia autorizzate nel corso dell'anno 2021, per **59 (41,3%) variazioni** l'azienda interessata aveva **sottomesso istanza** con il fine di procedere all'iter di contrattazione per l'ammissione alla rimborsabilità dell'estensione d'indicazione e/o di posologia.

Delle **59** istanze disponibili si è osservato che la maggior parte riguardavano estensioni di indicazione (57, pari al 96,6%) e solo 2 (3,4%) riguardavano variazioni di posologia.

Inoltre, sul totale delle **59** istanze presentate, 43 (72,9%) riguardavano medicinali originatori e 16 (27,1%) medicinali generici o biosimilari.

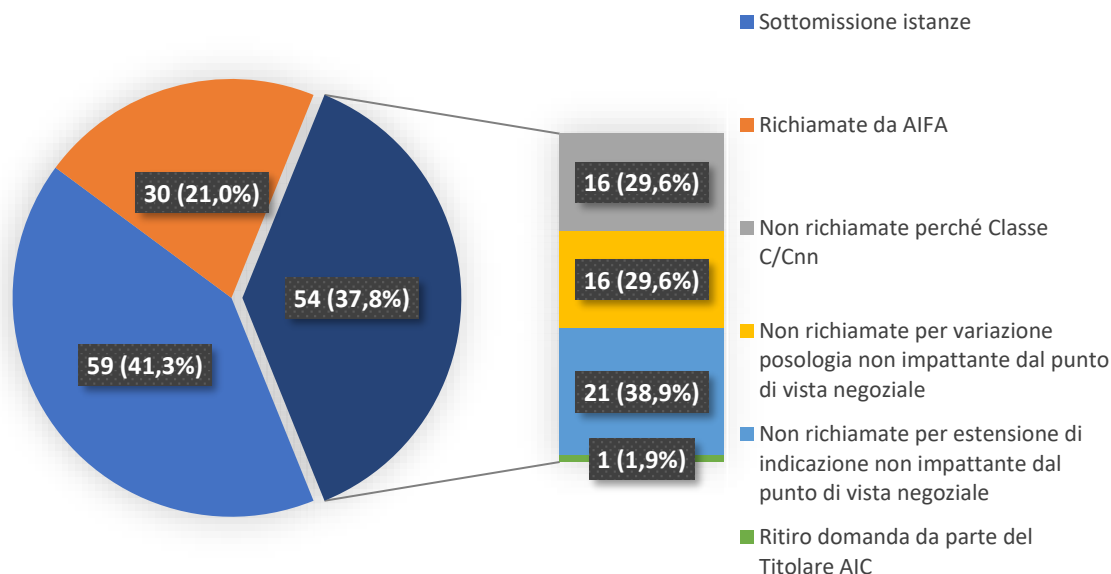
Le rimanenti 84 variazioni, per le quali non era disponibile alcuna domanda di rimborsabilità e prezzo, sono state preventivamente oggetto di valutazione sull'impatto in termini negoziali e di spesa, in particolare laddove era osservabile un allargamento della popolazione eleggibile al trattamento nel caso di nuova indicazione terapeutica, o un incremento nel consumo del medicinale nei casi di modifica dello schema posologico rispetto quanto precedentemente autorizzato. Qualora, non si configurasse una variazione con impatto in termini negoziali, tali variazioni sono state escluse dal monitoraggio attivo, unitamente a quelle autorizzate per medicinali non ancora classificati ai fini della rimborsabilità in classe A o H (classificate in Cnn o C).

Sono rientrate in tali fattispecie un totale di **54 (37,8%)** variazioni, in cui è stato possibile identificare quattro macro categorie, come di seguito dettagliate:

- 16 variazioni autorizzate EMA relative a medicinali non rimborsati dal SSN e, pertanto classificati in classe C o Cnn;
- 16 variazioni di posologia autorizzate EMA non impattanti dal punto di vista economico;
- 21 variazioni autorizzate EMA relative riformulazioni o semplificazioni del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) al paragrafo 4.1 e/o 4.2;
- 1 variazione ritirata dal Titolare dell'AIC.

Per le rimanenti 30 variazioni (21%) sul totale di 143, rientranti nella categoria di quelle con impatto in termini negoziali e di spesa è stata riscontrata la mancata presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo da parte dell'Azienda interessata. Per quest'ultime, AIFA, al fine di garantire il rispetto della normativa vigente e l'accesso dei pazienti ai farmaci rimborsati per specifiche indicazioni terapeutiche, ha trasmesso alle aziende titolari formale comunicazione in merito alla necessità di avviare l'iter negoziale.

Di seguito la **Figura 5** illustra i valori sopracitati.



A seguito di ulteriori approfondimenti, nell'ambito delle 30 variazioni appartenenti al gruppo di quelle mancanti della relativa istanza, 7 variazioni riguardavano la modifica della posologia di medicinali a base del medesimo principio attivo (clopidogrel).

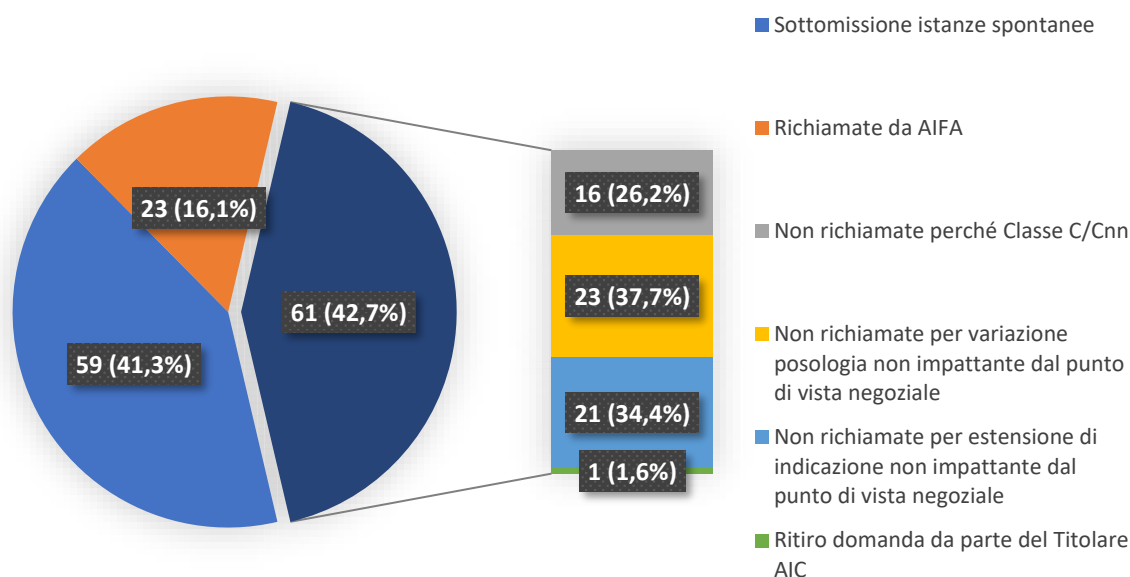
La variazione prevedeva l'incremento della dose di carico, utilizzabile tuttavia in una ristretta popolazione di pazienti con un impatto sul costo terapia annuo per questa popolazione pari a solo il 2%. Nell'ottica del principio di economicità del processo amministrativo, si è ritenuto opportuno non richiamare l'azienda per la presentazione dell'istanza di prezzo e rimborso.

Sulla base dell'approfondimento sopra descritto i valori numerici dell'analisi hanno subito delle piccole oscillazioni.

Complessivamente, sono state 23 (16,1%) le variazioni per le quali AIFA ha trasmesso alle aziende titolari formale comunicazione in merito alla necessità di avviare l'iter negoziale per la specifica nuova indicazione/modifica di posologia, e 61 (42,7 %) le variazioni autorizzate EMA ma non richiamate per negoziare.

Nella Figura 6 sono dettagliate le percentuali aggiornate.

Figura 6. Estensioni di indicazione e variazioni di posologia autorizzate EMA 2021 aggiornate.



Per le 59 variazioni per le quali è stata verificata la disponibilità della domanda di rimborsabilità e prezzo, si è proceduto a verificare quale fosse il tempo medio intercorso tra la data della decisione della Commissione Europea e la data di sottomissione dell'istanza da parte dell'azienda titolare.

Il periodo di tempo intercorso è risultato mediamente pari a **70 giorni**.

È stato riscontrato un caso in cui la sottomissione dell'istanza è intervenuta prima della decisione finale della Commissione Europea (trattasi infatti di farmaco orfano, per il quale la normativa vigente (*Legge Balduzzi, L.189/2012, art.12, comma 3* [11]) ha stabilito che l'azienda farmaceutica titolare dell'AIC di farmaco orfano può presentare domanda di prezzo e rimborso all'AIFA non appena venga rilasciato il parere positivo del CHMP, quindi prima del rilascio dell'autorizzazione alla commercializzazione da parte della Commissione Europea). In un caso, invece, la presentazione dell'istanza è intervenuta ben **325 giorni dopo la decisione della Commissione Europea**.

Per le 23 variazioni mancanti della relativa istanza di prezzo e rimborso, si è proceduto con la trasmissione formale a mezzo PEC delle comunicazioni alle aziende con la richiesta di sottomissione dell'istanza negoziale.

In una fase successiva, sono state monitorate tutte le comunicazioni di richiamo trasmesse alle aziende titolari ai fini della sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo.

In questo contesto sono state individuate due differenti casistiche:

1. Per alcune delle comunicazioni trasmesse, AIFA ha ricevuto un riscontro positivo da parte delle aziende titolari, con successiva sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo;
2. In taluni casi, sono pervenute comunicazioni di mancata volontà da parte dell'azienda titolare di voler procedere alla presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo per la specifica indicazione terapeutica/posologia.

In un numero residuale dei casi esaminati, in assenza di una risposta da parte dell'Azienda Titolare, si è reso necessario procedere alla trasmissione di una lettera di reitero per la sottomissione dell'istanza. Alla data del 07 settembre 2022 sono state inviate le lettere di sollecito per 4 farmaci; in un caso rientrante nelle complessive 23 di seguito descritte l'azienda ha comunicato la mancata volontà di procedere con la sottomissione dell'istanza negoziale.

Di seguito il riepilogo del monitoraggio delle **23 procedure di variazione in questione**:

- Per **12 estensioni di indicazione** l'Azienda titolare ha presentato la domanda di rimborsabilità e prezzo (nel periodo compreso tra giugno e luglio 2022). La procedura negoziale è stata avviata ed ha seguito il consueto iter di valutazione conclusosi con l'emanazione del relativo provvedimento di ammissione alla rimborsabilità della nuova indicazione e conferma della classe A o H del medicinale.
- Per **8 estensioni di indicazione** (da una verifica effettuata alla data del 31 agosto 2022) l'Azienda titolare ha comunicato la mancata volontà di sottomettere l'istanza come da richiesta. In questi casi, la domanda di "non rimborsabilità" per la nuova indicazione ha previsto la valutazione da parte della Commissione Tecnico-Scientifica sulla base, laddove ritenuto necessario, di un'istruttoria in cui fosse brevemente descritta la disponibilità o meno di alternative terapeutiche in quella specifica indicazione. Nelle fattispecie sopra descritte, la CTS ha preso atto della richiesta di non rimborsabilità presentata dall'azienda, con conseguente rilascio del provvedimento di non rimborsabilità per la nuova indicazione pubblicato nella GURI.

Sebbene non si sia verificato per le 8 estensioni di indicazione oggetto di analisi, nei casi in cui la nuova indicazione possa rappresentare un *unmet need* in uno specifico *setting* clinico, e una valida opportunità per i pazienti, previo parere della CTS, è stata prevista la possibilità di condurre una formale valutazione per l'ammissione alla rimborsabilità della nuova indicazione, reiterando all'Azienda una motivata richiesta di sottomissione dell'istanza di rimborsabilità e prezzo.

- Per le rimanenti 3 procedure di **estensioni di indicazione** le Aziende titolari hanno richiesto una proroga dei termini per la presentazione del dossier di prezzo e rimborso, e sono tuttora oggetto di monitoraggio per la finalizzazione dell'iter negoziale.

Conclusioni

Dal monitoraggio effettuato è emerso che il maggior numero delle estensioni approvate da EMA nell'anno in questione riguardava estensioni di indicazioni di medicinali originatori.

Sul totale delle 143 variazioni approvate nel corso del 2021 solo per il 41% (59 variazioni) è stata presentata la domanda di prezzo e rimborso. Il tempo medio di presentazione è stato di 70 giorni a partire dalla data della decisione della Commissione Europea.

Complessivamente per 61 (42,7%) procedure di variazione le aziende interessate non sono state richiamate da AIFA in quanto variazioni relative a medicinali non disponibili in regime di rimborso e pertanto classificati in C o Cnn, o non configurabili come allargamento della popolazione eleggibile al trattamento e, pertanto, non soggetti a procedura di contrattazione del prezzo.

Le rimanenti 23 procedure sono state oggetto di monitoraggio attivo.

Per 12 procedure, come già descritto, si è seguito il consueto iter negoziale a seguito della disponibilità della domanda di rimborsabilità e prezzo presentata dall'azienda titolare.

Il monitoraggio rileva un numero complessivo di 8 aziende che hanno espressamente dichiarato la volontà di non voler presentare domanda di rimborsabilità e prezzo per la nuova indicazione, chiedendone pertanto la non rimborsabilità da parte del SSN.

Si evidenzia che, sebbene in un numero residuale di casi, le stesse aziende titolari manifestano il mancato interesse ad accedere alla rimborsabilità da parte del SSN per la specifica indicazione terapeutica, e tra le principali motivazioni avanzate vi sono l'assenza di uno specifico *unmet need* in un determinato ambito clinico, in considerazione delle disponibilità di alternative terapeutiche talvolta con un profilo rischio-beneficio migliorativo, o il limitato numero di pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento.

L'analisi descritta, che fotografa lo stato dell'arte per l'anno 2021, conferma che per la maggior parte delle nuove indicazioni/nuove posologie autorizzate, l'azienda interessata sottomette la domanda di rimborsabilità e prezzo entro tempistiche ritenute accettabili, e che i casi di mancata volontà di accedere alla procedura negoziale rappresentino di fatto una minoranza sul totale delle procedure analizzate.

AIFA proseguirà la sua attività di monitoraggio sistematico delle estensioni di indicazione, nell'ottica di conciliare gli aspetti di natura farmaco-economica, garantendo la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale, con il più importante aspetto etico che impone l'immediata disponibilità dei medicinali per i pazienti nelle nuove indicazioni d'uso.