



## Approfondimento sui Registri di Monitoraggio

### 1) Dott.ssa Xoxi, qual è la funzione dei Registri e come sono strutturati?

«I Registri di Monitoraggio sono strumenti innovativi introdotti circa sette anni fa dall’Agenzia Italiana del Farmaco principalmente allo scopo di verificare l’appropriatezza prescrittiva, dopo l’autorizzazione di un medicinale per una specifica indicazione terapeutica. Essi si posizionano nelle primissime fasi post-marketing della *vita* di un farmaco. I Registri – che coinvolgono decine di aree terapeutiche e specialistiche – sono la rappresentazione della *real clinical practice* e coinvolgono le varie figure di tipo regolatorio, clinico e amministrativo: l’AIFA, i medici, i farmacisti, le Regioni e le Aziende farmaceutiche. La loro costituzione ha rappresentato una rivoluzione metodologica nella rimborsabilità dei nuovi medicinali da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)».

### 2) Quali farmaci vengono sottoposti a monitoraggio?

«Tutti i medicinali o le nuove indicazioni terapeutiche potrebbero essere soggetti a monitoraggio attraverso i Registri, tanto più quando la comprensione della malattia o la metodologia clinica indicano che la precedente valutazione dell’efficacia di un medicinale potrebbero dover essere significativamente modificate. Nella maggior parte dei casi si tratta di farmaci costosi, molti dei quali biologici, prevalentemente con procedura autorizzativa centralizzata (spesso accelerata e/o condizionata) e per i quali il rapporto rischio-beneficio può variare anche in modo significativo alla luce delle evidenze che emergono in corso di impiego. La crescente attenzione a garantire un accesso precoce ai farmaci deve essere accompagnata da strategie basate su principi semplici e condivisi: la presenza di indicatori specifici di predittività della risposta (biomarkers) rende possibile individuare più correttamente la popolazione dei soggetti potenzialmente *responder*, migliorando l’efficacia del meccanismo di rimborsabilità individuato. Inoltre, in assenza di biomarkers specifici possono comunque essere applicate tipologie di rimborso condizionato, variabili per ogni medicinale. Nelle Commissioni AIFA (CTS e CPR) vengono discussi gli aspetti clinici, scientifici ed economici; in seguito a tali valutazioni si dà mandato all’Unità Registri di formulare una scheda *ad hoc*: processo alquanto complesso, delicato ma molto affascinante nel suo insieme. La scheda contiene al suo interno le decisioni AIFA riportate in forma semplice, concisa ma precisa in tutti i dettagli necessari al fine del corretto uso del farmaco. La scheda verifica non solo l’appropriatezza prescrittiva ma anche l’applicabilità degli accordi negoziali (*Managed Entry Agreement*) sotto forma di *Payment by result* o *Cost sharing*. Ed è proprio l’applicabilità che bisogna cercare nella formulazione di una scheda al fine di ottenere un’ottima qualità dei dati che possano dare seguito a delle analisi farmaco-economiche e supportare il processo decisionale da parte dell’Agenzia. L’AIFA è l’unica Agenzia regolatoria al mondo ad aver previsto, nelle fasi di contrattazione del prezzo con le Aziende farmaceutiche, uno strumento del genere.»

### 3) Come avviene il monitoraggio dei farmaci in Europa?

«In Europa non esistono sistemi come il nostro e solo negli ultimi tempi in alcuni Paesi si sono avviati processi analoghi. Va detto però che nel Regno Unito la valutazione delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment - HTA) ha una lunga storia. Negli ultimi anni HTA è diventata sinonimo delle attività dell'Istituto Nazionale per la Health and Clinical Excellence (NICE) in Inghilterra, anche se altre entità importanti esistono altresì in Scozia (Scottish Medicines Consortium [SMC]) e in Galles (All Galles Medicines Strategy Group [AWMSG]). Oltre al NICE, SMC (Scozia) o TLV (Svezia), altre agenzie regolatorie come quella tedesca (IQWiG) usano strumenti metodologici diversi. In generale, però, si può affermare che all'estero non esista un'attività di post-marketing gestita direttamente dall'Autorità regolatoria.»

#### **4) Su quali pilastri si fondano i Registri di Monitoraggio?**

«L'appropriatezza prescrittiva – come detto – è il principale valore dei Registri di Monitoraggio, la ragione stessa per cui essi sono stati creati. Altri strumenti per monitorare l'appropriatezza e orientare le prescrizioni sono i Piani Terapeutici e le Note AIFA. In molti casi il controllo avviene integrando i diversi sistemi. I Registri non sono quindi l'unico mezzo, ma senz'altro il più completo. L'altro pilastro principale su cui si fondano i Registri è l'applicazione dei *Managed Entry Agreements*, ossia degli accordi negoziali di natura economica tra l'AIFA e l'Azienda farmaceutica. Anche in questo campo la nostra Agenzia è all'avanguardia con il suo sistema di Health Technology Assessment (HTA), che coniuga la valutazione del rischio-beneficio di un farmaco con quella del costo-efficacia. Le conseguenze di tale procedura informatizzata e centralizzata sono sintetizzabili in poche evidenze: informazione e guida all'appropriatezza prescrittiva, velocizzazione delle richieste di farmaco e di tutti i processi relativi interni ai centri prescrittori, e infine, possibilità di tracciare l'uso e la spesa per tali medicinali da parte delle strutture ospedaliere e dell'autorità competente nazionale.»

#### **5) Quali sono le principali tipologie di accordo negoziale adottate dall'Agenzia?**

«L'accordo negoziale con le Aziende farmaceutiche, di volta in volta, può basarsi su approcci di tipo *Payment by results* o del *Cost-sharing* (che sono i modelli più comuni). Nel *Cost-sharing* (CS) è previsto uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti gli eleggibili al trattamento secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Nel *Risk Sharing* (RS), rispetto al *cost-sharing*, lo sconto si applica esclusivamente agli eleggibili, ma non *responder*. Ed infine nel *Payment by Result* (PbR) si estende il principio del *risk-sharing* con una copertura totale del prezzo del farmaco utilizzato, in caso di fallimento terapeutico. Solitamente si fa ricorso al PbR nel caso di medicinali il cui rapporto rischio-beneficio presenta un grado di incertezza maggiore e si basa sulla definizione del paziente "non responder". Il CR, invece, è una percentuale di sconto che si applica, a prescindere dalla risposta alla terapia, a tutti gli eleggibili, e si adotta quando vi sono dati più certi sull'efficacia e la sicurezza del farmaco. Stiamo comunque definendo nuove modalità di contrattazione, che vadano sempre più incontro alle esigenze del SSN, specie in tempi di *spending review*. Sono alcune delle leve che si possono attivare per il contenimento della spesa: nuove forme di accordi negoziali, tetti di spesa, restrizioni sui Centri autorizzati. Il modello di rimborso concordato dalle Aziende Farmaceutiche e l'AIFA concilia il diritto dei pazienti a farmaci più innovativi ed efficaci con un impiego attento delle risorse pubbliche.»

#### **6) Quanto dura solitamente il monitoraggio di un farmaco?**

«Dipende dall'istruttoria di un medicinale. Ciò non significa che, trascorso il periodo prestabilito, il monitoraggio venga interrotto. Anzi, da una parte è possibile modificare la scheda anche in corso del monitoraggio, qualora siano emerse evidenze cliniche significative; dall'altra il monitoraggio prosegue

anche oltre: sempre in accordo con le Aziende farmaceutiche. Attualmente, quasi tutti i monitoraggi avviati dal 2007 ad oggi sono ancora in vigore. Va detto che, superata la fase di internalizzazione dei Registri, l'AIFA inizierà la fase di analisi dati soprattutto sui monitoraggi di lungo termine. La raccolta dati fornisce informazioni utili la cui analisi, presentata alle Commissioni scientifiche (CTS e CPR), è alla base della rinegoziazione del prezzo, di eventuali modifiche dell'accordo negoziale o di variazioni nell'estensione delle indicazioni terapeutiche del farmaco.»

### **7) Come saranno i Registri del prossimo futuro?**

«Nei prossimi mesi, quando sarà ultimato il passaggio dal precedente sistema informativo a quello finale, la cosiddetta “Fabbrica dei Registri”, l'approccio non sarà più per “Medicinale” ma per “Patologia”. In pratica, si proporrà un approccio più clinico chiedendo al medico di compilare una scheda con gli stessi criteri che utilizza nel compilare una cartella clinica, partendo dall'anamnesi del paziente e dai dati relativi alla patologia. In base alle caratteristiche biologiche e cliniche il sistema consentirà di selezionare e prescrivere i medicinali appropriati. L'Agenzia, disporrà quindi, della nuova versione dei Registri sia in termini tecnologico che clinico e regolatorio.»