Innovazione farmaceutica e sostenibilitá. I nuovi criteri AIFA per la classificazione dei farmaci innovativi

Maurizio Maddestra
Centro Sclerosi Multipla - Ospedale di Lanciano (CH)

Premessa

La definizione di innovazione terapeutica è un punto cardine per la definizione del prezzo di rimborso di un farmaco ed è da lungo tempo oggetto di dibattito sia all'interno delle Agenzie regolatorie, sia della comunità scientifica nazionale e internazionale.

Definire l'innovazione rappresenta una necessità sempre più cogente in ragione del continuo incremento della spesa farmaceutica, in un contesto di risorse limitate e a fronte di bisogni di salute in crescita. La corretta allocazione delle risorse diventa, quindi, fondamentale per la tutela della sostenibilità del sistema e per una programmazione sanitaria che sia valida, nel medio e nel lungo termine.

La definizione di innovazione è strettamente collegata alla determinazione del prezzo di un farmaco. In via teorica, per valorizzare economicamente un farmaco innovativo basterebbe riferirsi alla sua costo-efficacia; tuttavia, se si ritiene opportuno riconoscere un ulteriore premio sul prezzo, rimane tuttora irrisolta la questione di come definirne la dimensione, visto che a oggi non sono stati individuati criteri oggettivi e riproducibili in materia. La definizione di innovazione deve essere realmente oggettiva, trasparente e incentrata sul beneficio clinico e non assoggettata a criteri economicistici di breve periodo che possono risultare riduttivi a lungo termine. Le principali difficoltà in quest'ambito risiedono nella necessità di pervenire a una definizione univoca fra patologie molto differenti, tenendo conto di numerosi criteri quali: l'entità del beneficio clinico, il disegno dello studio, la misurazione della qualità della vita, il rapporto tra il beneficio e il costo della terapia.

Il beneficio clinicamente rilevante dovrebbe essere il criterio prevalente perché, a parità di significatività statistica, possono corrispondere livelli di impatto molto diversi sulla salute del paziente. Il beneficio incrementale è cruciale per le patologie croniche multifattoriali, ma deve essere contestualizzato. Per esempio, un incremento di 2-3 mesi della sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) potrebbe essere considerato più rilevante in seconda linea nel carcinoma mammario avanzato triplo-negativo, dove la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) è inferiore a 6 mesi, rispetto alla prima linea nel tumore avanzato a recettori ormonali positivi, dove l'OS è superiore a 3 anni.

La dimensione temporale consente, infatti, all'innovazione incrementale di esprimere ulteriori potenzialità di un farmaco rispetto al profilo clinico iniziale. L'innovazione dovrebbe, infine, poter includere anche il beneficio quantificato secondo l'auto-valutazione del paziente, attraverso strumenti di misura dell'utilità, quali il *Quality Adjusted Life-Year* (QALY), e altri aspetti non marginali del profilo del nuovo farmaco quali la via e la frequenza di somministrazione e, in generale, tutto ciò che può avere un impatto sull'aderenza alla terapia.

I farmaci innovativi

La categoria dei farmaci innovativi è stata precisata nel nostro ordinamento dal Decreto-Legge 21 ottobre 1996, n. 5361 [(1)]. Il disposto

normativo prevedeva che a questa categoria di farmaci appartenessero tutti quelli che possono essere utilizzati qualora non esista una valida alternativa terapeutica. In un primo momento, era compito del Ministero della Salute predisporre un apposito elenco dei farmaci innovativi da erogarsi gratuitamente a spese del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Ai fini della definizione di farmaco innovativo erano state, pertanto, individuate tre componenti dell'innovazione:

- l'innovazione tecnologica (legata ad esempio alla tecnologia di rilascio del principio attivo);
- l'innovazione nel meccanismo d'azione farmacologico (legata alla scoperta di nuove classi terapeutiche contraddistinte da un nuovo meccanismo d'azione);
- l'innovazione terapeutica (legata principalmente alla dimostrazione di un documentato beneficio incrementale rispetto alle terapie precedentemente disponibili).

In seguito, è stata data, a livello internazionale, una prima, e più ampia, definizione su che cosa debba intendersi per vera innovazione terapeutica durante l'incontro promosso dall'*International Society of Drug Bulletins* (ISDB) nel 2001 [2]. La Dichiarazione dell'ISDB, redatta in esito all'incontro, ha ritenuto fondamentale ai fini della valutazione dell'innovazione terapeutica, tre elementi: l'efficacia, la sicurezza e la convenienza del trattamento. Questi tre elementi sono fra loro correlati e vanno considerati contemporaneamente e rivalutati con regolarità a mano a mano che emergono nuovi dati relativi ai farmaci.
Si è ritenuta essenziale, pertanto, una valutazione continua dei vecchi principi attivi così che si possano eliminare farmaci che non hanno più ragione di essere utilizzati e si possano identificare metodi nuovi e migliori per utilizzare i farmaci già approvati.
Successivamente, e sulla scorta di quanto elaborato nell'esperienza internazionale, nel 2007, l'AIFA ha fissato i *"Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci"* [3] a seguito dell'attività svolta dall'istituito gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci AIFA. In quella sede il Gruppo di Lavoro ha individuato, per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica ai farmaci appartenenti a ciascuna delle tre classi della gravità della malattia bersaglio, due parametri:

- la disponibilità dei trattamenti preesistenti
- l'entità dell'effetto terapeutico.

Il gruppo di lavoro AIFA ha poi elaborato un algoritmo [4] che consentisse di attribuire il carattere di innovatività terapeutica ai farmaci. Il trattamento, in concreto, a parere del gruppo di lavoro, è da considerarsi innovativo quando offre al paziente benefici terapeutici aggiuntivi rispetto alle opzioni già disponibili (Appendice 1).

APPENDICE 1 **Criteri definiti dal documento della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) del 10 luglio 2007, con relativo algoritmo**

La classificazione preliminare di nuovi farmaci (o di nuove indicazioni terapeutiche di farmaci già noti) potenzialmente valutabili ai fini dell'innovazione terapeutica tiene conto innanzitutto delle malattie, suddivise in tre classi in ordine decrescente di importanza:

A. Malattie gravi, ovvero patologie che causano la morte, provocano ospedalizzazione, mettono in pericolo di vita o creano inabilità permanente (es. neoplasie, morbo di Parkinson, AIDS, etc.)
B. Fattori di rischio per malattie gravi (es. ipertensione, obesità e osteoporosi)
C. Malattie non gravi (es. rinite allergica)

Per attribuire il grado di innovazione terapeutica ai farmaci appartenenti a ciascuna delle tre classi, il documento AIFA considera due parametri: disponibilità di trattamenti ed entità dell'effetto terapeutico. Ciascun parametro è poi classificabile in tre fasce in

ordine decrescente di importanza.
In particolare, rispetto alla disponibilità di trattamenti pre-esistenti:

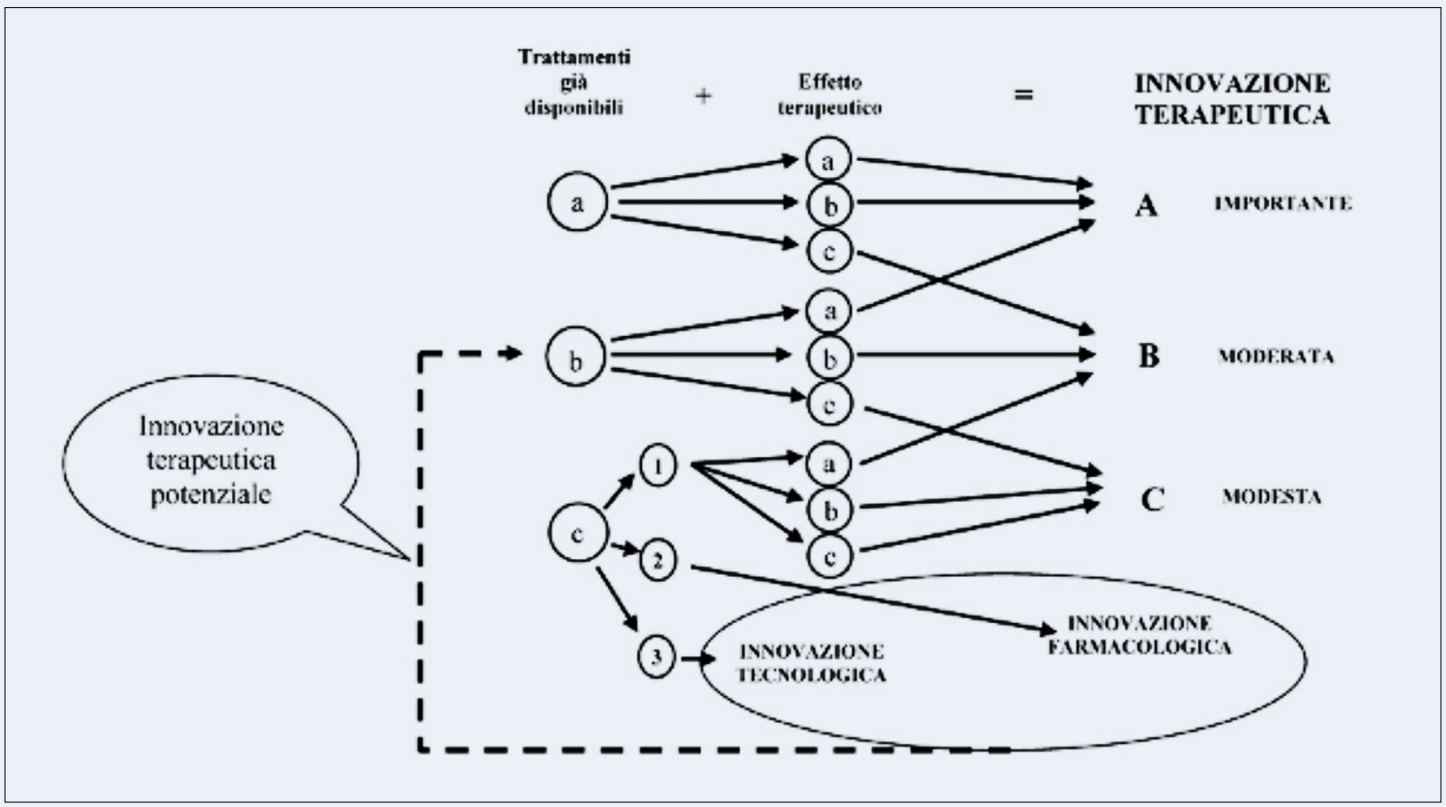
(A) Farmaci per il trattamento di patologie prive di terapie adeguate (es. farmaci orfani per il trattamento di malattie rare) o destinate a sottogruppi di pazienti portatori di controindicazioni assolute all'uso dei farmaci già in commercio e per i quali i nuovi farmaci rappresentino l'unica opzione terapeutica
(B) Farmaci destinati al trattamento di malattie in cui sottogruppi di pazienti sono resistenti o non responsivi alle terapie di prima linea (es. farmaci anti-HIV o alcuni antitumorali)
(C) Farmaci per il trattamento di malattie per le quali esistono trattamenti riconosciuti.

Al fine di assicurare un riconoscimento ai nuovi farmaci destinati al trattamento di malattie per le quali esistono già trattamenti disponibili, ma che possono presentare vantaggi rispetto alle terapie già esistenti, il punteggio C è stato ulteriormente suddiviso in tre sottogruppi, in ordine decrescente di importanza:

(C1) Farmaci più efficaci o sicuri o con migliore profilo farmacocinetico rispetto a quelli esistenti
(C2) Semplice innovazione farmacologica (es. farmaci con un nuovo meccanismo d'azione, ma con un ruolo in terapia sovrapponibile a quelli esistenti)
(C3) Semplice innovazione tecnologica (es. nuove entità chimiche o prodotti ottenuti per via biotecnologica, ma con un ruolo terapeutico sovrapponibile a quelli esistenti).

L'attribuzione dell'entità dell'effetto terapeutico viene invece così classificata:

(A) Benefici maggiori su *endpoints* clinici (riduzione di mortalità e/o morbilità) o su *endpoints* surrogati validati;
(B) Beneficio parziale sulla malattia (*endpoints* clinici o surrogati validati) o evidenze limitate di un beneficio maggiore (risultati non conclusivi);
(C) Beneficio minore o temporaneo su alcuni aspetti della malattia (ad esempio, parziale sollievo sintomatico in una malattia grave).



Verso il Decreto Balduzzi

Negli ultimi anni, sulla base di valutazioni di costo/efficacia e date le ristrettezze economiche del SSN, si è fatto ricorso frequentemente ai farmaci innovativi. L'innovazione terapeutica è stata vista sostanzialmente come un finanziamento del SSN finalizzato a "pagare" gli interventi che producono salute (beneficio) e quindi ad acquistare salute [5]. In questo contesto, la definizione di farmaco innovativo si semplifica radicalmente e tende a sovrapporsi al concetto di farmaco sostenuto da un *trial* di superiorità. Negli anni, la definizione dell'innovazione terapeutica è stata fonte di continui dibattiti. L'accordo sull'accesso ai farmaci innovativi [6], stipulato in sede di Conferenza Stato-Regioni nel 2010, aveva previsto che le Regioni dovessero garantire una disponibilità immediata di farmaci innovativi, anche senza il previo formale inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali. Tuttavia, a causa della mancata creazione di un unico Prontuario Nazionale, si è verificata, a livello territoriale una difformità nella distribuzione dei farmaci. In seguito, il D.L. n. 95/2012 aveva introdotto misure di sostegno all'utilizzo dei farmaci innovativi, e in particolare, all'articolo 15, comma 6 - lettera c) [7], è stato introdotto il criterio di calcolo del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera al netto delle somme restituite dalle aziende farmaceutiche, anche sotto forma di extra sconti, in applicazione di procedure di rimborsabilità condizionata per farmaci innovativi [8].

Il criterio dell'innovatività nel Decreto Balduzzi

Con il successivo intervento normativo, il Legislatore ha voluto regolarizzare le situazioni di squilibrio che si erano determinate. In particolare all'articolo 10, commi da 2 a 6 del D.L. n. 158/2012 (c.d. Decreto Balduzzi) ha introdotto l'obbligo di erogare e utilizzare uniformemente i medicinali innovativi di particolare rilevanza, nell'ottica di garantire una parità di trattamento per tutti gli assistiti nei vari ambiti regionali. Sulla base di quanto disposto con l'accordo del 2010, il Decreto Legge n. 158/2012 ha fissato l'immediata disponibilità dei medicinali di fascia H a carico del SSN, cioè di quelli che a giudizio della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA (CTS), sono dotati del necessario requisito dell'innovatività terapeutica sulla base dei criteri individuati dalla Commissione. È stata, in quella sede, prevista l'immediata disponibilità del farmaco indipendentemente dall'immediato inserimento dei medicinali nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri (PTO).
Sono state previste, peraltro, misure volte a garantire che i farmaci innovativi fossero tempestivamente messi a disposizione delle strutture sanitarie di tutte le Regioni italiane. Con il Decreto è stato disposto, altresì, l'aggiornamento del Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN) onde eliminare farmaci obsoleti e aprire a farmaci innovativi. È stata, in quella sede, prevista anche, la sperimentazione, da parte delle Regioni, di nuove modalità di confezionamento dei farmaci per eliminare sprechi e "meccanismi impropri di prescrizione", anche per rendere più agevole la personalizzazione del confezionamento stesso.
Con riferimento alle competenze dell'Autorità di settore, il Decreto Balduzzi ha completato il passaggio all'AIFA delle competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali, prevedendo una gestione interamente telematica della documentazione sugli studi clinici. In ultimo, il Decreto Balduzzi ha, inoltre, costituito, presso l'AIFA, nell'ottica di uniformare i prontuari, un Tavolo permanente di monitoraggio dei Prontuari Terapeutici Ospedalieri. Al Tavolo sono tenuti a partecipare rappresentanti della stessa Agenzia, delle Regioni e delle Province autonome e del Ministero della Salute. Il Tavolo permanente di monitoraggio dei PTO è tenuto a discutere tutte le potenziali criticità nella gestione dei prontuari terapeutici ospedalieri e degli altri strumenti regionali, fornendo delle linee guida volte all'armonizzazione e all'aggiornamento degli stessi, contemplando, inoltre, audizioni periodiche delle organizzazioni civiche di tutela del diritto alla salute più rappresentative.

La Legge di Bilancio 2017

Da ultimo, la Legge di Bilancio 2017 (art. 1, comma 402, della Legge 232/2016) [9] aveva previsto che, entro il 31 marzo 2017, fossero stabiliti – con determina del Direttore

Generale dell'AIFA, previo parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica – i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, a innovatività condizionata e dei farmaci oncologici innovativi. Con la stessa determina, l'AIFA doveva anche definire le modalità per la valutazione degli effetti dei predetti farmaci ai fini della permanenza del requisito di innovatività e le modalità per l'eventuale riduzione del prezzo di rimborso a carico del SSN. Nelle more dell'adozione della determina, e comunque, entro e non oltre il 31 marzo 2017, i farmaci innovativi e i farmaci oncologici innovativi che potevano essere acquistati usufruendo delle risorse dei Fondi dedicati erano quelli già individuati da AIFA [10]. Peraltro, veniva disposto, con lo stesso intervento legislativo, che il requisito di innovatività permanesse per un periodo massimo di 36 mesi e che i farmaci dichiarati innovativi fossero sottoposti al monitoraggio dei Registri AIFA. Con Provvedimento n. 519/2017 l'AIFA ha fissato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi come disposto dall'art. 1 co. 402 della L. 232/2016 [11].

La Determina AIFA

Nel pieno rispetto dei tempi previsti dal comma 402 della Legge di Bilancio 2017, l'AIFA ha emanato la Determina n. 519/2017 – pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 5 aprile 2017 – che approva i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito dell'innovatività, oltre che il modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività.
Il 18 settembre 2017 l'AIFA, con la Determina n. 1535/2017, ha aggiornato e sostituito la n. 519/2017.
Le principali modifiche relative a tale aggiornamento sono riportate nell'Appendice 2.

Determina AIFA n. 1535/2017

L'AIFA ha pubblicato la determina che stabilisce i nuovi criteri per la classificazione dei farmaci innovativi: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove, ovvero la robustezza degli studi clinici, sono i tre pilastri individuati dall'Agenzia quali elementi fondamentali di un modello di valutazione dell'innovatività di tipo multidimensionale. Tale modello deve essere unico per tutti i farmaci che fanno riferimento a una specifica indicazione ma, ove necessario, potrà prevedere l'utilizzo di ulteriori indicatori specifici. Secondo i nuovi criteri, al cuore della dimostrazione dell'innovatività di un prodotto vi dovrà essere *"la dimostrazione di un valore terapeutico aggiunto (rispetto alle altre terapie disponibili) nel trattamento di una patologia grave (intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita)"*.

Criteri per la valutazione dell'innovatività

Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale che tenga conto di tre elementi:
- **bisogno terapeutico**
- **valore terapeutico aggiunto**
- **qualità delle prove** (evidenze scientifiche), ovvero la robustezza degli studi clinici.

Bisogno terapeutico

È condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto e indica quanto l'introduzione

APPENDICE 2 **Principali modifiche apportate dalla Determina AIFA n. 1535/2017**

- Il concetto di innovatività viene sempre riferito alla singola indicazione terapeutica (tranne che nella valutazione del bisogno terapeutico).
- L'AIFA, previo parere della CTS, può valutare l'innovatività per un'indicazione specifica in presenza di adeguate evidenze scientifiche a supporto, a prescindere dalla richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività da parte dell'Azienda.
- Per farmaci a innovatività condizionata, la rivalutazione a 18 mesi non è più obbligatoria.

di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti. Ai fini del riconoscimento dell'innovatività del farmaco, il bisogno terapeutico può essere classificato in:

- **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 limitato su esiti 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 elevato su esiti 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.

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. Per i farmaci oncologici la determina fornisce alcune indicazioni (Appendice 3).

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

- **Massimo**: maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (se 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 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.
- **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 dimo-

APPENDICE 3 ***Outcomes* in oncologia**

Il *gold standard* è rappresentato dalla sopravvivenza globale: *Overall Survival* (OS).

La mancanza di dati di OS dovrà essere adeguatamente giustificata e, in relazione al tipo di neoplasia e al *setting* terapeutico, potranno essere considerati:

- sopravvivenza libera da progressione – *Progression-Free Survival* (PFS);
- sopravvivenza libera da malattia – *Disease-Free Survival* (DFS);
- durata della risposta completa;
- altri *outcomes* surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico.

Nella valutazione dell'adeguatezza dell'*outcome* selezionato, si terrà conto anche del relativo profilo di tossicità.

strata su esiti clinicamente non rilevanti oppure 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.

Qualità delle prove

La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco in relazione alla specifica indicazione dipende dalla qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta. Per valutare questo parametro l'AIFA ha adottato il metodo GRADE *(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)* [12] che classifica la qualità delle evidenze in quattro categorie:
- Alta
- Moderata
- Bassa
- Molto bassa

Procedura di valutazione

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività del farmaco in relazione alla singola indicazione deve essere sottomessa utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA. L'AIFA, previo parere della CTS, può comunque valutare l'innovatività di un farmaco in relazione ad una indicazione specifica in presenza di adeguate evidenze scientifiche, indipendentemente dalla richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività da parte dell'Azienda titolare.

Il giudizio di innovatività viene formulato utilizzando la valutazione multidimensionale sopra descritta (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto, qualità delle prove), in relazione alla combinazione dei giudizi assegnati:
- Innovatività riconosciuta, in relazione alle singole indicazioni, se bisogno terapeutico e valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "massimo" o "importante" e qualità delle prove "alta".
- Innovatività non riconosciuta, se bisogno terapeutico e/o valore terapeutico aggiunto "scarso" o "assente", oppure qualità delle prove "bassa" o "molto bassa".

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

Per i farmaci con indicazione per malattie rare, o con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, la valutazione della qualità delle prove terrà conto dell'oggettiva difficoltà di condurre studi clinici *gold standard* e di adeguata potenza. In questi casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, l'innovatività può essere attribuita anche sulla base di prove di qualità "bassa".

La figura 1 rappresenta un tentativo di schematizzare le possibili combinazioni della valutazione multidimensionale per il riconoscimento dell'innovatività.

Ovviamente, in assenza di ulteriori precisazioni da parte della determina, le "situazioni intermedie" potrebbero risultare da combinazioni differenti oltre quelle identificate. In ogni caso, se "innovatività riconosciuta" e "innovatività non riconosciuta" identificano due esiti del processo di valu-

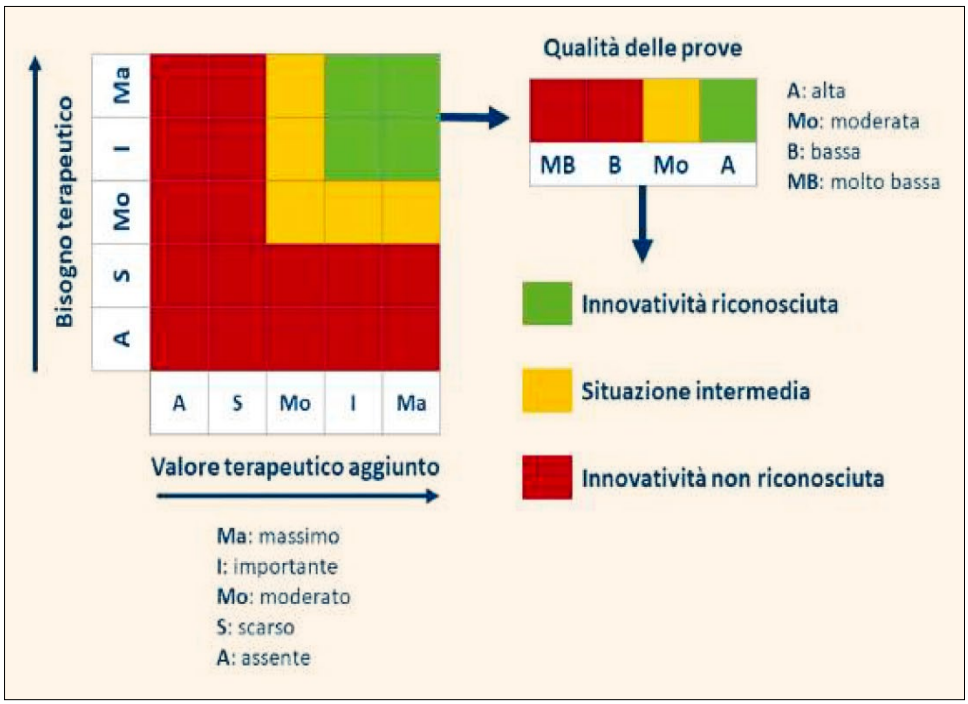


Figura 1. *Valutazione multidimensionale ai fini del riconoscimento dell'innovatività*

tazione, non è chiaro il destino delle "situazioni intermedie", né le modalità con cui viene attribuita la "innovatività condizionata".

Esiti della valutazione

Al termine del processo, la CTS predispone una breve relazione, descrivendo le valutazioni su ciascuno dei tre ambiti considerati, e riporta l'esito della valutazione:

- **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 della Legge di Bilancio 2017 e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente;
- **riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale)** in relazione alla singola indicazione terapeutica, che comporta solo l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente;
- **mancato riconoscimento dell'innovatività** in relazione alla singola indicazione terapeutica.

L'esito finale e la relativa valutazione della CTS vengono rese pubbliche sul portale dell'AIFA contestualmente alla pubblicazione della determinazione di rimborsabilità e prezzo.

Come stabilito dall'articolo 1, comma 402, della Legge di Bilancio 2017, il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di 36 mesi. 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 può essere 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 valutate positivamente dall'AIFA, previo parere della CTS, può 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 viene rivalutata decorsi 18 mesi dalla sua concessione, su istanza dell'azienda titolare o di ufficio.

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 può non essere confermata, e i benefici ad essa connessi decadono, 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 può avviare, su richiesta o autonomamente, la valutazione del requisito dell'innovatività. In tal caso, la durata del beneficio non può superare i 36 mesi decorrenti dal riconoscimento dell'innovatività della nuova indicazione.

I benefici associati al riconoscimento dell'innovatività hanno la durata massima di 36 mesi per il farmaco *first in class* (farmaci che operano con meccanismi di azione diversi da quelli esistenti sul mercato), mentre eventuali *followers* riconosciuti come innovativi possono beneficiarne per il periodo residuo.

Quali prospettive per la sostenibilità del sistema?

Il panorama che si delinea nel Sistema Sanitario Nazionale punta a un uso sempre più massiccio (purché sia comprovato il carattere della innovatività) dei farmaci innovativi. Si vuole, così, tendere verso un trattamento terapeutico dei pazienti svolto anche sulla base di una valutazione costi-benefici, che consenta (a risorse invariate) di conseguire il massimo risultato sia sotto un profilo terapeutico, sia sotto un profilo sociale.

Difatti, se un farmaco innovativo è in grado di eliminare una determinata patologia in tempo significativamente inferiore rispetto ai trattamenti tradizionali, con ridottissime percentuali di ricadute o di rigetto dello stesso trattamento, tale farmaco, anche se presenta un costo notevolmente superiore al trattamento tradizionale, è da preferire, posta anche una valutazione sul-

la base dei costi sociali. Peraltro, si deve tenere presente, che i costi dei farmaci innovativi possono essere significativamente ridotti attraverso accordi con le Aziende farmaceutiche sfruttando i numeri dei Sistemi Sanitari nazionali.

Una soluzione potrebbe essere la trasformazione del sistema di rendicontazione delle spese che devono essere sostenute dal SSN dal modello "a silos", limitato alla farmaceutica, al modello "budget per patologia", che riesce ad avere una visione globale su tutte le voci assistenziali. In questo modo, farmaci ad alto costo potrebbero risultare auto-sostenibili alla luce di eventuali risparmi in termini di procedure diagnostiche, ospedalizzazioni, riabilitazione, ecc.

Note

1. *Art. 1. comma 4 "Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio Sanitario Nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica".*
2. *Cos'è una vera novità terapeutica, International Society of Drugs Bullettins declaration 2001. http://www.isdbweb.org/*
3. *AIFA, Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci, Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per la integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità, disponibile su http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf.*
4. *Algoritmo già sviluppato nel 2005 dai farmacologi bolognesi (Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N.) e poi ufficialmente adottato dalla nostra agenzia nazionale sul farmaco, sul punto cfr. Del Santo F, Maratea D, Messori A. Definizione di farmaco innovativo: rivisitazione in un contesto di risorse limitate, in http://www.osservatorioinnovazione.org/netma/delsanto_peit.pdf.*
5. *Del Santo F., Maratea D., Messori A. Definizione di farmaco innovativo: rivisitazione in un contesto di risorse limitate, in http://www.osservatorioinnovazione.org/netma/delsanto_peit.pdf.*
6. *Accordo sull'accesso ai farmaci innovativi, Conferenza Stato-Regioni del 18 novembre 2010, disponibile su http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_029569_197.pdf.*
7. *"La spesa farmaceutica ospedaliera è calcolata al netto delle seguenti somme: [...] c) somme restituite dalle aziende farmaceutiche, anche sotto forma di extra-sconti, alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in applicazione di procedure di rimborsabilità condizionata (payment by results, risk sharing e cost sharing) sottoscritte in sede di contrattazione del prezzo del medicinale ai sensi dell'articolo 48, comma 33, del Decreto Legge 30 settembre 2003, n.269, convertito, con modificazioni, dalla Legge 24 novembre 2003, n.326, e successive modificazioni".*
8. *Sul punto, pare opportuno rammentare che l'art. 9-ter, comma 11, capoverso 33-ter del Decreto Legge 78/2014 ha disposto che l'AIFA deve rinegoziare in riduzione il prezzo di un farmaco soggetto a rimborsabilità condizionata se i benefici del medicinale, risultano inferiori rispetto a quelli attesi e garantiti nell'ambito dell'accordo negoziale, rilevati dopo almeno due anni di commercializzazione nell'ambito dei Registri di monitoraggio AIFA. L'AIFA utilizza sistemi di rimborsabilità in grado di garantire l'accesso a cure innovative per tutti i pazienti. Il principio che guida questi accordi è il rimborso del farmaco innovativo in base alla sua efficacia, lasciando nei casi di fallimento terapeutico (failures) il costo della terapia a carico dell'Azienda produttrice. Pertanto il sistema è regolato dal cosiddetto risk sharing che si inserisce nel contesto più ampio del payment by results o for performance cioè un pagamento sulla base dei risultati, volto a evitare sprechi.*
9. *Legge 11 dicembre 2016, n. 232. Art. 1. (Disposizioni in merito di farmaci innovativi)*
400. A decorrere dal 1° gennaio 2017, nello stato di previsione del Ministero della Salute è istituito un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi, con una dotazione di 500 milioni di euro annui [omissis].
401. A decorrere dal 1°gennaio 2017, nello stato di previsione del Ministero della Salute è istituito un Fondo per il concorso al rimborso alle Regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi, con una dotazione di 500 milioni di euro annui, mediante utilizzo delle risorse del comma 393.
402. Per gli effetti di quanto previsto ai commi 400 e 401,con determinazione del direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), previo parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, da adottare entro il 31 marzo 2017, sono stabiliti i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e a innovatività condizionata e dei farmaci oncologici innovativi. Con la medesima determinazione sono definite le modalità per la valutazione degli effetti dei predetti farmaci ai fini della permanenza del requisito di innovatività e le modalità per la eventuale riduzione del prezzo di rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Nelle more dell'adozione della determinazione di cui al presente comma e comunque entro e non oltre il 31 marzo 2017, i farmaci innovativi e i farmaci oncologici innovativi validi ai fini della presente procedura sono quelli già individuati dall'AIFA.
402-bis. I farmaci, ivi compresi quelli oncologici, per i quali è stato riconosciuto, da parte dell'AIFA, il possesso del requisito dell'innovatività condizionata, sono inseriti esclusivamente nei Prontuari Terapeutici Regionali di cui all'articolo 10, commi 2 e 3, del Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189, e non accedono alle risorse di cui ai Fondi previsti ai commi 400 e 401 per un periodo massimo di diciotto mesi. Le risorse dei fondi di cui ai commi 400 e 401 non impiegate per le fi-

nalità ivi indicate confluiscono nella quota di finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo Stato ai sensi del comma 392.
403. Il requisito di innovatività permane per un periodo massimo di 36 mesi.
404. I farmaci di cui al comma 402 sono soggetti a monitoraggio dei registri AIFA.
405. Le risorse dei fondi di cui ai commi 400 e 401 sono versate in favore delle Regioni in proporzione alla spesa sostenuta dalle regioni medesime per l'acquisto dei medicinali di cui ai citati commi 400 e 401, secondo le modalità individuate con apposito decreto del Ministro della Salute, di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano.

10. *"Per gli effetti di quanto previsto ai commi 400 e 401, con determinazione del direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), previo parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, da adottare entro il 31 marzo 2017, sono stabiliti i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e a innovatività condizionata e dei farmaci oncologici innovativi. Con la medesima determinazione sono definite le modalità per la valutazione degli effetti dei predetti farmaci ai fini della permanenza del requisito di innovatività e le modalità per la eventuale riduzione del prezzo di rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Nelle more dell'adozione della determinazione di cui al presente comma e comunque entro e non oltre il 31 marzo 2017, i farmaci innovativi e i farmaci oncologici innovativi validi ai fini della presente procedura sono quelli già individuati dall'AIFA".*
11. *Allegato 1, Determina AIFA 519/2017.*
12. *GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series.*

Bibliografia di riferimento

- Benci L. La prescrizione e la somministrazione dei farmaci. Responsabilità giuridica e deontologica. McGraw-Hill Education, 2007.
- Costa F, Jommi C, Cavazza M. Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche, EGEA, 2017
- Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Network meta-analysis. Results can be summarised in a simple figure. BMJ. 2011;342:d1555.
- Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs. BMJ. 2002; 325(7358):269-71.
- Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety and cost of new drugs acting on the central nervous system. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59(1):79-84.
- Jorio E. Diritto della sanità e dell'assistenza sociale. Maggioli Editore, Santarcangelo di Romagna, 2013.
- Leo C, Reggio S. Valutazione economica dei farmaci innovativi. Roma, Il Pensiero Scientifico, 1999.
- Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. Pharmacoeconomics Italian Research Articles. 2003;5(2):53-67.
- Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(4):475-8.
- Pani L. L'innovazione sostenibile: Il farmaco e le sfide per il futuro del nostro Servizio Sanitario Nazionale. EDRA, 2016.
- Pearson SD, Rawlins MD. Quality, innovation, and value for money: NICE and the British National Health Service. JAMA. 2005; 294 (20):2618-22.
- Zanella R. Manuale di economia sanitaria. Maggioli Editore, Santarcangelo di Romagna, 2011.

Segreteria Organizzativa
MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider
MAPY Emotional Learning
MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di
MERCK