

Monitoraggio delle estensioni di indicazione e posologia approvate da EMA

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

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO:

Marica Macchiagodena

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	11
Conclusioni.....	15

Introduzione

Per ottimizzare le procedure di definizione del prezzo dei medicinali, il Settore HTA ed Economia del Farmaco, nel rispetto delle sue competenze e sulla base della normativa vigente, ha svolto 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). Con tale attività l’Agenzia svolge un ruolo attivo di controllo sul territorio e garantisce che l’utilizzo del farmaco, già classificato come disponibile in regime di rimborso, sia 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 di rimborsabilità.

L’attività di monitoraggio periodico delle estensioni di indicazione e posologia autorizzate da EMA con procedura centralizzata è 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 2022**.

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 Ministro 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 sull'accesso e la disponibilità dei 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 essere anche avviata 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 al 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 per l'introduzione di nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove posologie approvate da EMA, che hanno ricevuto il parere favorevole del CHMP e la successiva Decisione della Commissione Europea nel periodo compreso tra gennaio e dicembre 2022.

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 della 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 Prezzo e Rimborso.

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

- Consente ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di presentare digitalmente l'istanza di Prezzo e Rimborso, 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, farmaco 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 indicazioni/posologia. In particolare è stato definito:

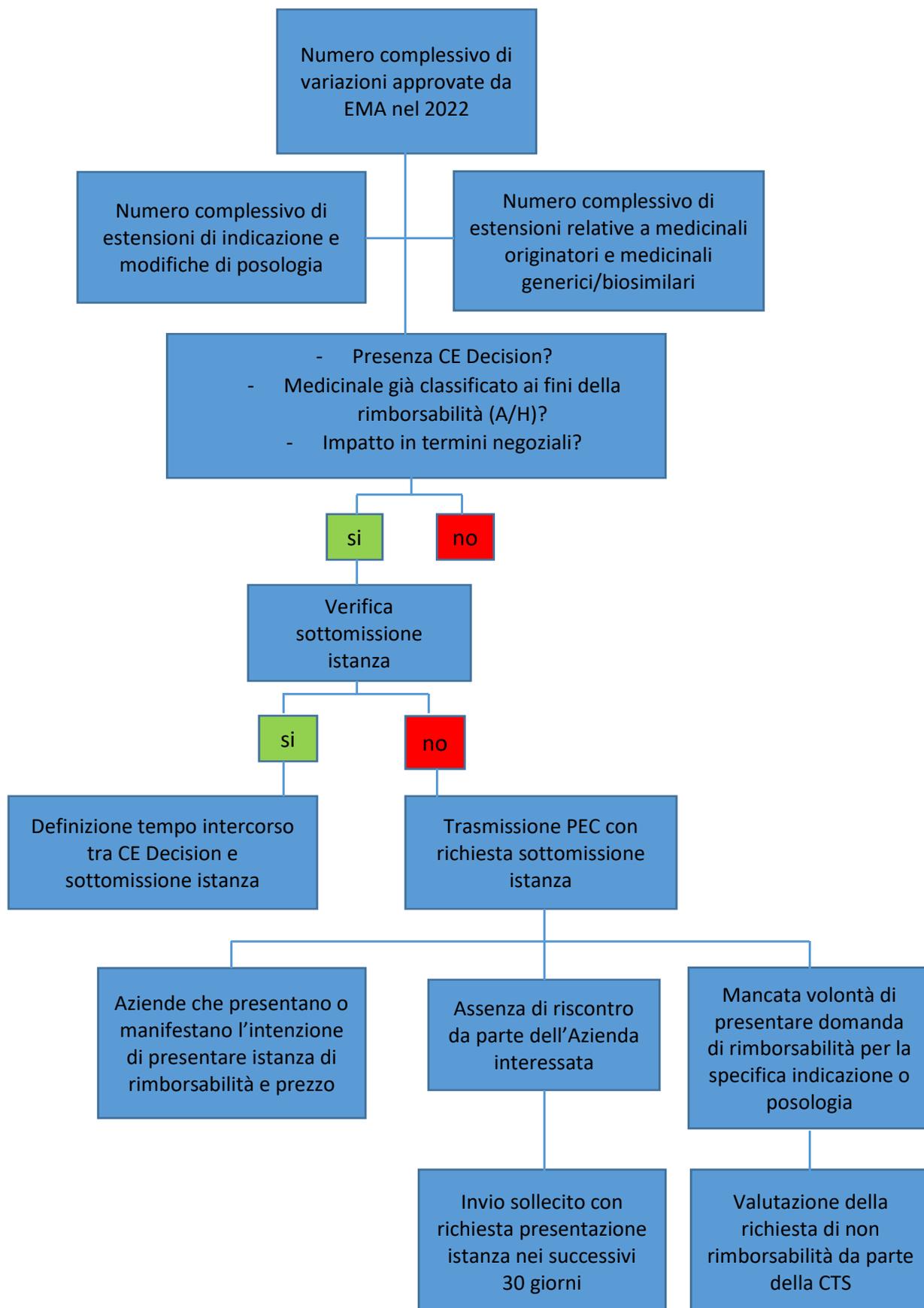
- a) Il numero complessivo di variazioni approvate da EMA nel corso dell'anno 2022;
- b) Il numero complessivo di variazioni approvate, distinguendo tra quelle aventi ad oggetto estensioni di indicazione, quelle riguardanti estensioni di posologia e quelle relative ad una nuova indicazione terapeutica unitamente a una nuova confezione (*line extension*);
- 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 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 fattispecie delle variazioni sopra descritte 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, intercorso dalla data della Decisione della Commissione Europea (CE) alla data della presentazione all'AIFA del Dossier di Prezzi e Rimborso.

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

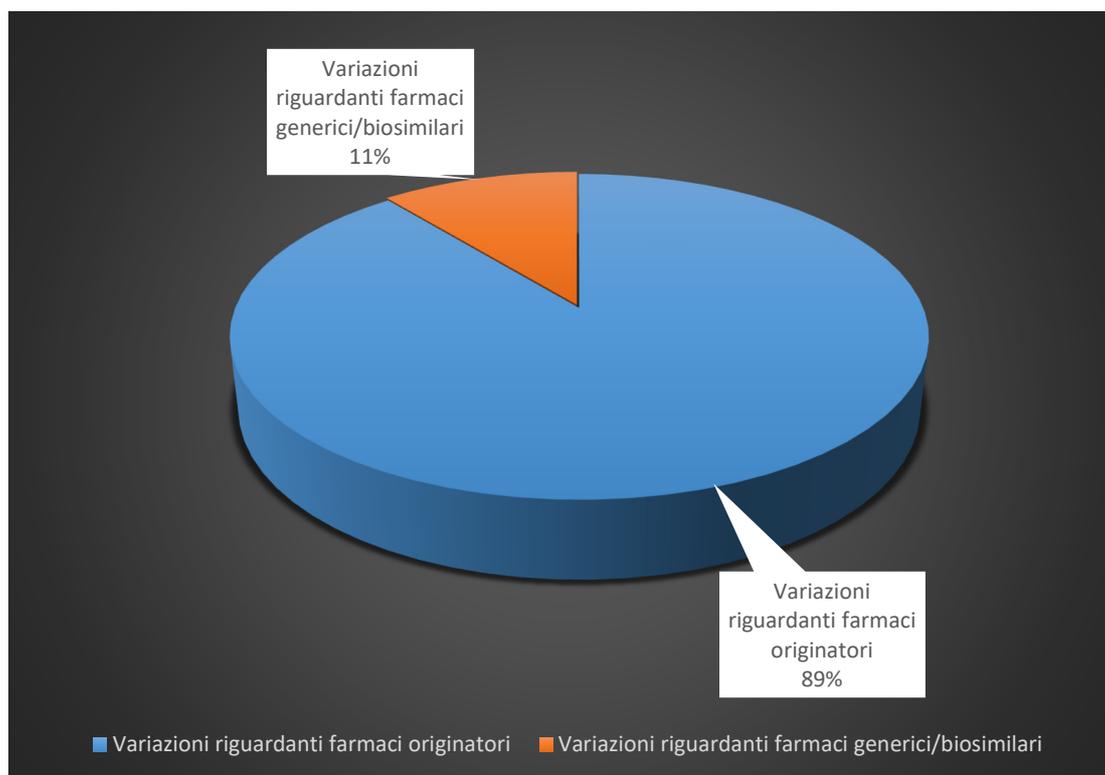
Figura 1. Flow chart per la conduzione del monitoraggio delle estensioni



Risultati

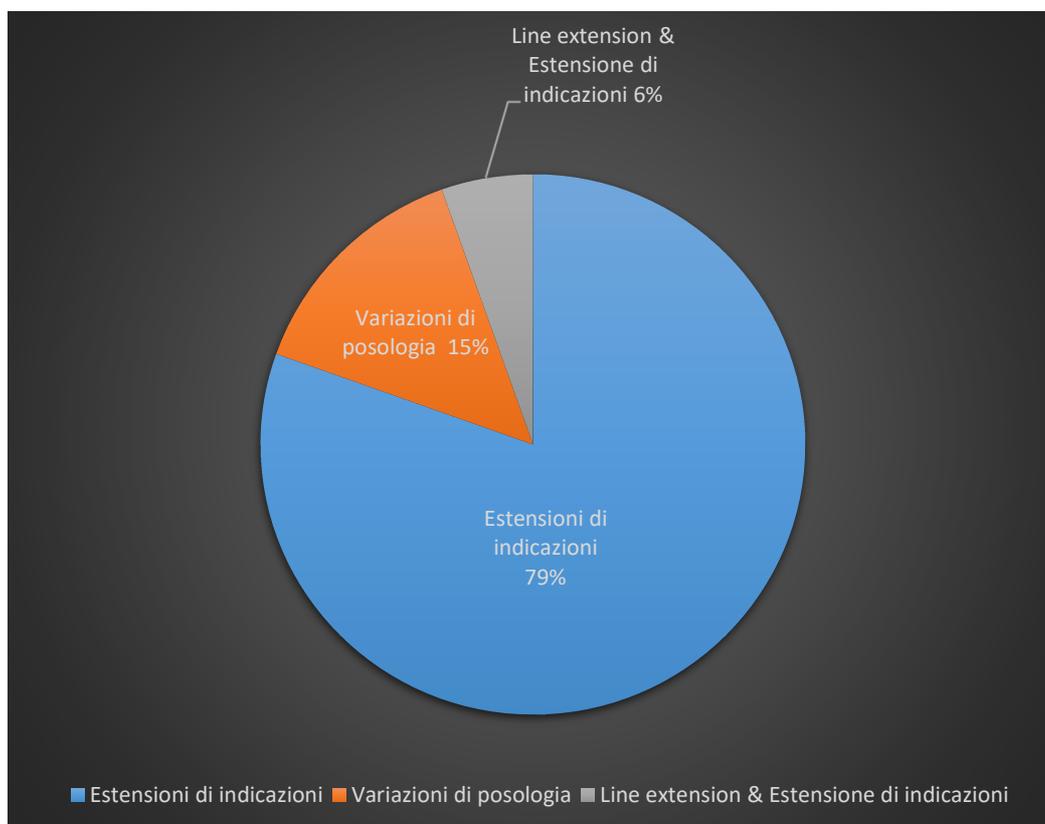
Nel periodo gennaio-dicembre 2022 sono state oggetto di monitoraggio un totale di **92** variazioni approvate da EMA con procedura centralizzata relative a nuove indicazioni terapeutiche, modifiche di posologia e nuova indicazione terapeutica unitamente a una nuova confezione (line extension). Del totale di 92 variazioni, **82** (89,13%) riguardavano farmaci originatori mentre **10** (10,87%) riguardavano farmaci generici/biosimilari.

Figura 2. Variazioni farmaci originatori e farmaci generici/biosimilari



È stato poi analizzato che, sul totale di 92 variazioni, **74** (79%) riguardavano estensioni di indicazioni, **13** (15%) variazioni di posologia e **5** (6%) riguardavano nuove indicazioni a seguito dell'introduzione di una nuova confezione (line extension) (**Figura 3**).

Figura 3. Tipologia di Variazioni approvate con procedura centralizzata (anno 2022)



Dal monitoraggio è altresì emerso che, sempre sull'ammontare delle 92 variazioni totali autorizzate nel corso dell'anno 2022, per **36** variazioni (39,13%) l'azienda interessata aveva sottomesso istanza con il fine di procedere all'*iter* di contrattazione per l'ammissione alla rimborsabilità. Di queste 36 istanze disponibili si è osservato che la maggior parte (35) riguardavano estensioni di indicazione e solo una si riferiva ad una nuova indicazione terapeutica unitamente a una nuova confezione (line extension). Nessuna istanza presentata riguardava variazioni di posologia. Inoltre, tutte le 36 istanze presentate riguardavano medicinali originatori. Il tempo medio intercorso tra la data della decisione della Commissione Europea e la data di sottomissione dell'istanza da parte dell'azienda titolare è risultato mediamente pari a **52 giorni**.

Le rimanenti **56** variazioni, per le quali non era disponibile alcuna istanza di rimborsabilità e prezzo, sono state oggetto di una preventiva valutazione sull'impatto in termini negoziali e di spesa. Da questa analisi è emerso un gruppo di **31** variazioni (34% sul totale delle variazioni per il 2022) non impattanti in termini di negoziazione e rimborsabilità per le quali non è stata richiesta istanza di prezzo e rimborso.

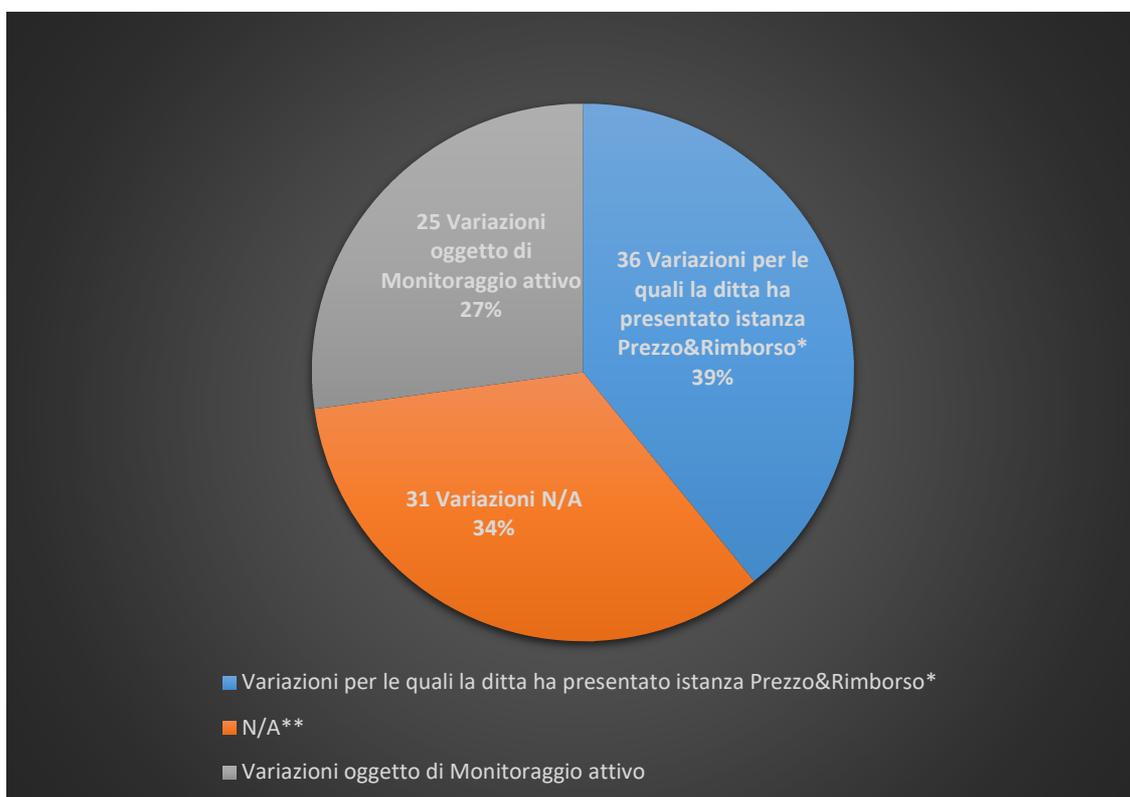
In questa fattispecie è stato possibile identificare due macro categorie:

- **16** variazioni autorizzate EMA relative a medicinali non rimborsati dal SSN e, pertanto, classificati in classe C o Cnn;
- **15** variazioni nei casi in cui:
 - non si configura un allargamento della popolazione eleggibile;
 - la variazione autorizzata EMA è relativa solamente a riformulazioni o semplificazioni del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) al paragrafo 4.1 e/o 4.2;
 - Nuove indicazioni/nuove posologie che avevano già ricevuto un precedente parere negativo sulla rimborsabilità.

Per le rimanenti **25** variazioni (27% del totale delle variazioni per il 2022) 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 mezzo PEC con la richiesta di sottomettere l'istanza negoziale per avviare l'iter negoziale.

Di seguito la **Figura 4** illustra i valori sopracitati.

Figura 4. Presentazione istanza Prezzo & Rimborso/Monitoraggio attivo



A seguito della formale comunicazione alle Aziende titolari si sono verificate tre situazioni diverse:

1. Per 19 comunicazioni trasmesse, AIFA ha ricevuto un riscontro positivo da parte delle aziende titolari, con successiva sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo.
2. In un solo caso, 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.
3. In cinque casi sono pervenute comunicazioni di mancata volontà da parte dell’Azienda titolare a voler procedere alla presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo per la specifica indicazione terapeutica. In questi casi la domanda di “non rimborsabilità” per la nuova indicazione ha previsto la valutazione da parte della Commissione Tecnico-Scientifica della disponibilità o meno di alternative terapeutiche per quella specifica indicazione. In due dei cinque casi in oggetto, 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. Negli altri tre casi la CTS sta tuttora svolgendo una formale valutazione per l’ammissione alla rimborsabilità della nuova indicazione, anche eventualmente reiterando all’Azienda una motivata richiesta di sottomissione dell’istanza di rimborsabilità e prezzo.

Conclusioni

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

Sul totale delle 92 variazioni approvate nel corso del 2022 solo per il 39% (36 variazioni) è stata presentata la domanda di prezzo e rimborso. Il tempo medio di presentazione è stato di 52 giorni a partire dalla data della decisione della Commissione Europea.

Complessivamente per il 34% (31 variazioni) le Aziende titolari 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 25 procedure (27% del totale di 92 variazioni) sono state oggetto di monitoraggio attivo. Per 19 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, mentre in un solo caso, in assenza di una risposta da parte dell'Azienda titolare, si è reso necessario procedere alla trasmissione di una lettera di reitero.

Il monitoraggio rileva un numero complessivo di 5 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.

L'analisi descritta, che fotografa lo stato dell'arte per l'anno 2022, conferma che per la maggior parte delle nuove indicazioni, nuove posologie e nuova indicazione a seguito dell'introduzione di una nuova confezione, l'azienda interessata sottomette la domanda di rimborsabilità e prezzo entro tempistiche ritenute accettabili. I casi di mancata volontà di accedere alla procedura negoziale rappresentano una minoranza sul totale delle procedure analizzate.

Anche per l'anno in corso, 2023, il Settore HTA ed Economia del Farmaco sta proseguendo la sua attività di monitoraggio sistematico delle variazioni di indicazione terapeutica per i farmaci autorizzati con procedura centralizzata, nell'ottica di garantire la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale e l'immediata disponibilità delle nuove indicazioni d'uso per i pazienti.