

LINEA GUIDA

Criteri di istituzione del monitoraggio tramite registri AIFA

7 Novembre 2024

Glossario e abbreviazioni

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
Ca	Capping: accordo in base al quale quando il trattamento del paziente raggiunge una predeterminata soglia di confezioni dispensate -o quantità di farmaco-, il relativo costo di ogni ulteriore confezione nella prosecuzione del trattamento viene restituito dall'azienda farmaceutica alle strutture sanitarie del SSN
CS	Cost Sharing: accordo in base al quale una quota parte del costo del trattamento è restituito dall'azienda farmaceutica alle strutture sanitarie del SSN, con diverse modalità, per ogni paziente avviato al trattamento.
CSE	Commissione Scientifica ed Economica
MEA	Managed Entry Agreement: Accordi di rimborsabilità condizionata
PbR	Payment by result: accordo in base al quale il costo totale del trattamento viene restituito dall'azienda farmaceutica alle strutture sanitarie del SSN in caso il paziente abbia raggiunto esiti predefiniti (tossicità o fallimento) in un determinato intervallo di tempo.
PTwb	Piano Terapeutico web-based
R	Registro
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RCT	Trial clinico randomizzato
PCT	Trial clinico registrativo – Pivotal Clinical Trial
RMS	Registro Multifarmaco Semplificato
RS	Registro Semplificato
RS	Risk sharing: accordo in base al quale una quota parte del costo totale del trattamento viene restituita dall'azienda farmaceutica alle strutture sanitarie del SSN in caso il paziente abbia raggiunto esiti predefiniti (tossicità o fallimento) in un determinato intervallo di tempo
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
URM	Ufficio Registri di Monitoraggio

Premessa

La presente linea guida è stata sviluppata allo scopo di incrementare la trasparenza dei percorsi decisionali dell'AIFA con la finalità di definire i criteri generali di valutazione nell'istituzione di un sistema di monitoraggio, con uno degli strumenti gestiti dalla Piattaforma Registri AIFA (R, PTwb, RS, RMS). Tali criteri sono definiti dall'URM e sottoposti alla valutazione della CSE, nel contesto di uno specifico procedimento amministrativo, finalizzato alla definizione della rimborsabilità e della fissazione del prezzo a carico del SSN.

Ambito di applicazione

La presente linea guida si applica ai dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità a carico del SSN per la tipologia TN1.

Il percorso di valutazione previsto dalla presente linea guida non si applica, ai fini della decisione di istituire un'attività di monitoraggio nell'ambito della piattaforma AIFA, a quei medicinali ai quali la CSE riconosce il requisito di farmaco innovativo essendo tale obbligo, per questi medicinali, previsto ex lege 11 dicembre 2016, n.232, art. 1, comma 404. I criteri esposti nella presente linea guida potranno comunque essere impiegati nella progettazione del registro di monitoraggio del farmaco innovativo.

Criteri di valutazione ai fini dell'istituzione di una attività di monitoraggio

La decisione di istituire un'attività di monitoraggio nell'ambito della piattaforma AIFA è multidimensionale, dovendo tener conto di molteplici aspetti inerenti alle caratteristiche specifiche del medicinale, alle relative indicazioni terapeutiche e alle esigenze di programmazione e organizzazione dell'assistenza farmaceutica del SSN. La decisione finale dipende dalla priorità che ogni criterio assume in relazione al medicinale oggetto di valutazione.

L'istituzione di un PTwb, R, RS o RMS prevede la valutazione di due condizioni principali, che possono essere concomitanti o meno:

- 1) Previsione di un elevato impatto sulla spesa farmaceutica del medicinale per una determinata indicazione terapeutica;
- 2) Elementi tecnico-scientifici connessi alla gestione dell'accesso alla rimborsabilità e alla definizione dell'appropriatezza d'uso della specialità medicinale nell'indicazione terapeutica oggetto di valutazione.

Oltre ai criteri generali, è necessario poi valutare anche ulteriori elementi aggiuntivi che concorrono a meglio definire l'eventuale necessità e la relativa modalità del monitoraggio attraverso la Piattaforma AIFA.

Criterio dell'impatto sulla spesa farmaceutica

L'istituzione di un'attività di monitoraggio, attraverso la Piattaforma dei Registri AIFA, ha un riflesso significativo sulla gestione della spesa farmaceutica. Infatti, Registri e Piani Terapeutici concorrono alla definizione del percorso di rimborsabilità a carico SSN del medicinale nell'indicazione terapeutica rimborsata e ne monitorano l'appropriatezza d'uso e amministrativa. Contestualmente, le regioni e le proprie strutture sanitarie abilitate hanno la possibilità di esercitare un controllo sulla prescrizione del medicinale, indirizzandola verso i centri dove sono presenti le specifiche *expertise* nella gestione del percorso di diagnosi e cura del paziente.

Ne risulta quindi che la previsione di un elevato impatto sulla spesa farmaceutica, generato dalla rimborsabilità di un medicinale in una specifica indicazione terapeutica, è un criterio rilevante, seppure di per sé non sufficiente, per l'istituzione di un monitoraggio. Infatti, anche in presenza di

questo criterio, è comunque possibile applicare gli altri strumenti di governo della spesa farmaceutica (i.e.: sconto confidenziale, tetto di spesa, accordo prezzo-volume, etc.). In considerazione dell'incertezza sulla previsione di spesa, al momento della valutazione della rimborsabilità di una nuova molecola o di una nuova indicazione, si può definire una soglia di massima, piuttosto di un valore ben definito, da utilizzare come criterio, fermo restando l'auspicabilità di un rapporto diretto tra la previsione di spesa e la priorità che tale criterio assume nella valutazione di un sistema di monitoraggio.

Il criterio di impatto sulla spesa farmaceutica si intende verificato se, per l'indicazione terapeutica oggetto di valutazione ai fini della rimborsabilità a carico SSN, è stimata una previsione di spesa farmaceutica pari o superiore a 80 milioni di euro nei primi 3 anni di commercializzazione (50 milioni di euro nel caso di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare).

Le soglie definite nel presente documento stabiliscono un limite oltre il quale l'impatto sulla spesa farmaceutica della specifica indicazione terapeutica oggetto di valutazione assume una rilevanza progressivamente crescente. Il potenziale impatto sulla spesa va contestualizzato nell'ambito del processo valutativo generale descritto dalla presente LG. Le suddette soglie sono, pertanto, da mettere in relazione anche con le caratteristiche tecnico-scientifiche della specialità medicinale.

Criterio tecnico-scientifico

I Registri di monitoraggio AIFA recepiscono i criteri, stabiliti dalla CSE, necessari per la definizione dell'indicazione rimborsata e, più in generale, per l'uso del medicinale a carico dell'SSN. Non sorprende quindi che gli elementi derivanti dalla valutazione tecnico-scientifica risultino determinanti ai fini dell'attività di monitoraggio attraverso la Piattaforma AIFA. Tale valutazione si basa sulle specifiche contenute nel RCP, sui criteri di inclusione/esclusione del PCT e sulla lettura critica sia dei risultati delle sperimentazioni cliniche sia del dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità. La definizione dell'ambito tecnico scientifico è funzionale, *in primis*, all'individuazione di una o più popolazioni di pazienti per i quali le evidenze di efficacia disponibili sono più robuste e per cui è possibile prevedere con maggior certezza il profilo di sicurezza. Ne consegue che i criteri identificati concorrono a definire l'appropriatezza d'uso all'interno dell'indicazione rimborsata e hanno effetti diretti sull'eventuale applicazione di misure di contenimento della spesa.

In aggiunta, l'istituzione di un monitoraggio potrebbe essere comunque raccomandata a seguito della valutazione di elementi quali la necessità di prevedere un percorso diagnostico complesso o non standardizzato nella pratica clinica, l'incertezza in termini di efficacia e sicurezza e/o il rischio di un eventuale utilizzo *off label*. Questo è particolarmente vero, ad esempio, nel caso di un medicinale per una malattia rara, per cui potrebbe non essere presente il criterio di impatto sulla spesa farmaceutica, ma per il quale potrebbe risultare un costo unitario del trattamento molto elevato ed un'elevata incertezza in fase autorizzativa.

L'istituzione di un registro di monitoraggio può essere uno strumento efficace nella gestione di criticità derivanti dalla valutazione tecnico-scientifica. Generalmente, la compresenza di più criteri tecnico-scientifici raccomanda l'istituzione di un'attività di monitoraggio, ma la scelta della relativa modalità potrebbe cambiare in funzione delle caratteristiche del medicinale e delle finalità tecniche o regolatorie del monitoraggio stesso.

Per una valutazione sistematica del profilo tecnico-scientifico si devono analizzare i seguenti criteri fondamentali:

- 1) *Criteri di inclusione/esclusione della sperimentazione clinica registrativa particolarmente restrittivi rispetto alla popolazione trattabile definita dall'indicazione terapeutica autorizzata dall'EMA;*
- 2) *Potenziale rischio di utilizzo del medicinale off-label o in altre indicazioni terapeutiche non rimborsate;*
- 3) *Percorso diagnostico complesso, non standardizzato o comunque incerto nella pratica clinica nazionale;*
- 4) *Risultati di efficacia limitati o prevalentemente dimostrati in specifici sottogruppi di pazienti all'interno dell'indicazione autorizzata;*
- 5) *Incertezza degli esiti del trattamento nella pratica clinica;*
- 6) *Elevato numero di fallimenti* alla terapia concentrati in una fase precoce della terapia o che si sviluppano precocemente rispetto alla loro distribuzione complessiva.*

*Sono considerati fallimenti tutte le condizioni associate ad un trattamento (in termini di mancata risposta, tossicità o altra condizione rilevante) che individuano, anche temporalmente, la definitiva interruzione della terapia. La definizione di un fallimento terapeutico ai fini dell'applicazione di un MEA outcome-based è un processo multidimensionale, che ha generalmente come base i risultati di efficacia delle sperimentazioni cliniche, e che, nell'ambito di una pratica negoziale, prevede il coinvolgimento degli Uffici tecnici di AIFA, della CSE e dell'Azienda Farmaceutica Titolare della Specialità Medicinale oggetto della valutazione.

Criterio dell'aggregazione terapeutica

Si configura una “aggregazione terapeutica” nel caso in cui due o più medicinali, a base di un diverso principio attivo, prevedono un registro di monitoraggio (o altro sistema di monitoraggio) della stessa indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità. Rientrano in questo criterio anche i medicinali sottoposti a monitoraggio AIFA che fanno parte di un determinato algoritmo terapeutico di una patologia, seppure le rispettive indicazioni terapeutiche riportate al paragrafo 4.1 della scheda tecnica non sono perfettamente sovrapponibili.

Il criterio dell'aggregazione terapeutica si intende verificato in presenza di almeno un altro medicinale, ammesso alla rimborsabilità o in fase di valutazione, che insieme a quello oggetto di valutazione, andrebbero a definire un aggregato terapeutico.

La sussistenza di tale fattore non è vincolante nella scelta di raccomandare l'istituzione di un'attività di monitoraggio, ma diventa prioritaria nel momento in cui l'aggregato terapeutico è in monitoraggio da poco tempo. Più in particolare, se l'attività di monitoraggio per gli altri medicinali è stata istituita da meno di 6 anni, anche al fine di salvaguardare una imparzialità di trattamento tra i medicinali in competizione in indicazioni terapeutiche analoghe o facenti parte del medesimo algoritmo terapeutico, è raccomandabile un'analogia modalità (e tipologia) di monitoraggio anche per il medicinale oggetto di valutazione (nella specifica indicazione terapeutica). In questo caso, la raccomandazione assume particolare rilevanza se risultano in fase di conclusione dell'iter di autorizzazione europea ulteriori prodotti che incidono nella medesima area terapeutica (o indicazione) di quello oggetto della valutazione. Se invece, l'aggregato terapeutico è oggetto di

un'attività di monitoraggio da oltre 6 anni si potrebbe valutare di non istituire affatto un ulteriore monitoraggio o di avviare un'attività di monitoraggio semplificata per l'intero aggregato.

Criterio terapie avanzate

Il criterio si intende verificato se il medicinale oggetto di valutazione rientra nell'ambito delle terapie avanzate, così come definito ai sensi del Regolamento europeo n.1394/2007.

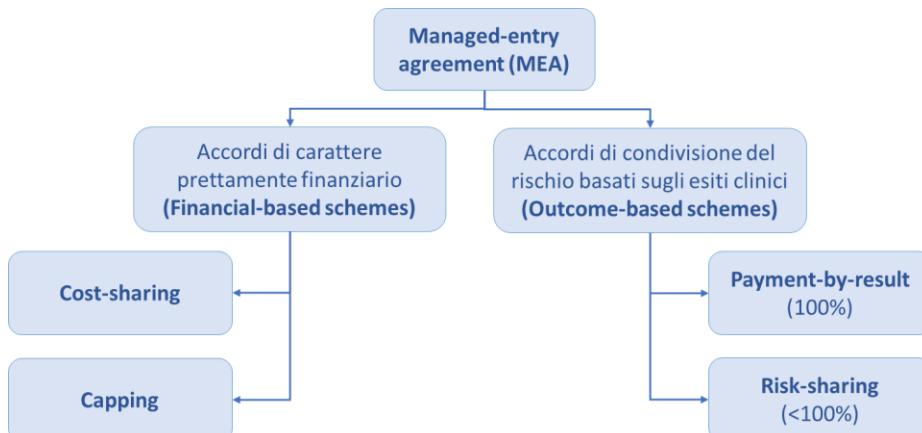
Questo criterio non è sufficiente all'istituzione di un'attività di monitoraggio nell'ambito dei registri AIFA, ma assume rilevanza essenzialmente in relazione ad altri criteri e, in particolare, a quello tecnico-scientifico.

Nel caso di terapie avanzate relative a indicazioni terapeutiche che corrispondono a malattie non rare, l'istituzione di un'attività di monitoraggio potrebbe assumere rilevanza anche per effetto del criterio di impatto sulla spesa farmaceutica.

In generale, il criterio terapie avanzate assume rilevanza prevalentemente in relazione alle modalità di organizzazione dell'attività di monitoraggio, ovvero, nel caso di patologia rara e terapia ad alto costo, l'incertezza sugli esiti viene gestita tramite l'applicazione di un MEA gestito mediante registro.

Criteri di istituzione di un Managed-Entry Agreement (MEA) gestito tramite registro di monitoraggio

I *managed-entry agreement* (MEA) sono degli accordi di natura economica che possono essere sottoscritti tra AIFA e azienda farmaceutica titolare del medicinale durante l'iter di definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità a carico SSN. L'applicazione dei MEA viene gestita tramite la piattaforma registri. I MEA possono essere di carattere prettamente finanziario come CS o Ca o basati sugli esiti clinici. In questa ultima categoria rientrano il PbR e il Risk Sharing RS.



Il principale scopo dei MEA gestiti tramite registri di monitoraggio è quello di ridurre, nel contesto dell'impiego nella pratica clinica di terapie ad alto costo, l'incertezza economica non prevedibile al momento della valutazione della rimborsabilità. Pertanto, l'obiettivo dei MEA è quello di garantire la sostenibilità della spesa farmaceutica, in affiancamento alle tradizionali misure finanziarie di calmieramento del costo di una terapia, senza sostituirsi ad esse.

Nello specifico, le condizioni che devono essere verificate cambiano in funzione della tipologia di MEA. L'applicazione di accordi di tipo finanziario (financial based schemes) è raccomandata in

relazione alla sussistenza del criterio di impatto sulla spesa farmaceutica per gestire alcune specifiche condizioni:

- **Capping:**
 - Criterio: incertezza sulla dose e sulla durata del trattamento. Il *capping* è raccomandato nelle circostanze in cui si intende definire un costo massimo di trattamento.
 - Parametri: l'applicazione del *capping* implica la fissazione di due parametri: (i) il costo di trattamento massimo possibile sulla base delle evidenze provenienti dalla sperimentazione registrativa; (ii) il costo di trattamento massimo ad esito dell'applicazione del *capping*.
- **Cost-sharing:**
 - Criteri: questo schema può essere considerato in presenza di due specifiche condizioni:
 - *Possibilità di un fallimento precoce alla terapia o individuazione di tempi al fallimento significativi rispetto alla durata generale del trattamento.* In questa circostanza, il *cost-sharing* potrebbe contribuire, congiuntamente ad altre misure di contenimento della spesa, a minimizzare le implicazioni finanziarie derivanti dalla eventuale presenza di fallimenti/interruzioni precoci del trattamento (per esempio legata a problemi di tollerabilità del medicinale). Ciò a maggior ragione nel caso in cui il costo del singolo trattamento fosse elevato e/o il trattamento fosse diretto a molti pazienti;
 - *Medicinale per il quale per indicazioni già ammesse alla rimborsabilità sussisterebbe il criterio di impatto sulla spesa farmaceutica.* In questa circostanza, il *cost-sharing* può essere utile a modulare e mitigare l'impatto del costo del trattamento ascrivibile ad un'indicazione terapeutica con un impatto rilevante, anche in termini epidemiologici.
 - Parametri: per l'applicazione del *cost-sharing* è necessaria la presenza di due parametri: (i) il costo del trattamento in assenza del *cost-sharing* e (ii) il costo del trattamento al netto delle confezioni scontate o di quelle previste fino alla durata massima dall'inizio del trattamento a cui si applica.

La gestione degli accordi di condivisione del rischio basati sugli esiti clinici, invece, è raccomandabile esclusivamente sulla base di elementi afferenti al criterio tecnico-scientifico, oltre a dipendere dalle caratteristiche dell'iter autorizzativo europeo. Le tipologie di accordo sono:

- **Payment-by-Result e Risk-Sharing:**
 - Criteri: il criterio di istituzione di un PbR o di un RS si intende verificato se il medicinale oggetto di valutazione sia associato ad evidenze cliniche nell'ambito della sperimentazione autorizzativa che si connotano per la presenza di almeno una delle seguenti condizioni:
 - elevata incertezza degli esiti del trattamento nella pratica clinica;
 - elevato numero di fallimenti alla terapia concentrati in una fase precoce della terapia o che si sviluppano precocemente rispetto alla loro distribuzione complessiva

Tale verifica sarebbe a maggior ragione acquisita nel caso di medicinali autorizzati o tramite una *conditional marketing authorisation*, oppure tramite una autorizzazione in condizioni eccezionali (*exceptional circumstances*).

- Parametri: l'applicazione di uno schema di MEA basato sugli esiti implica la definizione precisa ed esplicita dei criteri di conclusione del trattamento (es. fallimento e tossicità) e del tempo entro il quale questi si devono verificare. L'applicazione di questa tipologia di MEA basato sugli esiti clinici del trattamento, anche in caso di una definita probabilità *a priori* nella pratica clinica, è comunque raccomandabile quando il costo di un fallimento del trattamento soggetto a monitoraggio tramite registro AIFA risultasse molto elevato.

Nel complesso i MEA da registro sono degli strumenti che concorrono alla sostenibilità in quanto servono a minimizzare l'eventuale aggravio sulla spesa farmaceutica conseguente a risultati nella pratica clinica differenti rispetto a quelli attesi sulla base delle evidenze provenienti dagli studi clinici registrativi. Ciò potrebbe dipendere da molteplici fattori non prevedibili a priori, ad esempio: fattori legati all'organizzazione dell'assistenza sanitaria, legati ai percorsi diagnostici e/o di monitoraggio degli esiti del trattamento nella pratica clinica corrente, oppure a fronte del trattamento nella pratica clinica di pazienti più anziani e/o con maggiori comorbidità rispetto al contesto sperimentale. In definitiva, i MEA da registro rendono il costo osservato del trattamento di un paziente più efficiente e prevedibile, di quanto non possa essere sulla base del costo atteso individuato *a priori*.

Criterio della scadenza brevettuale

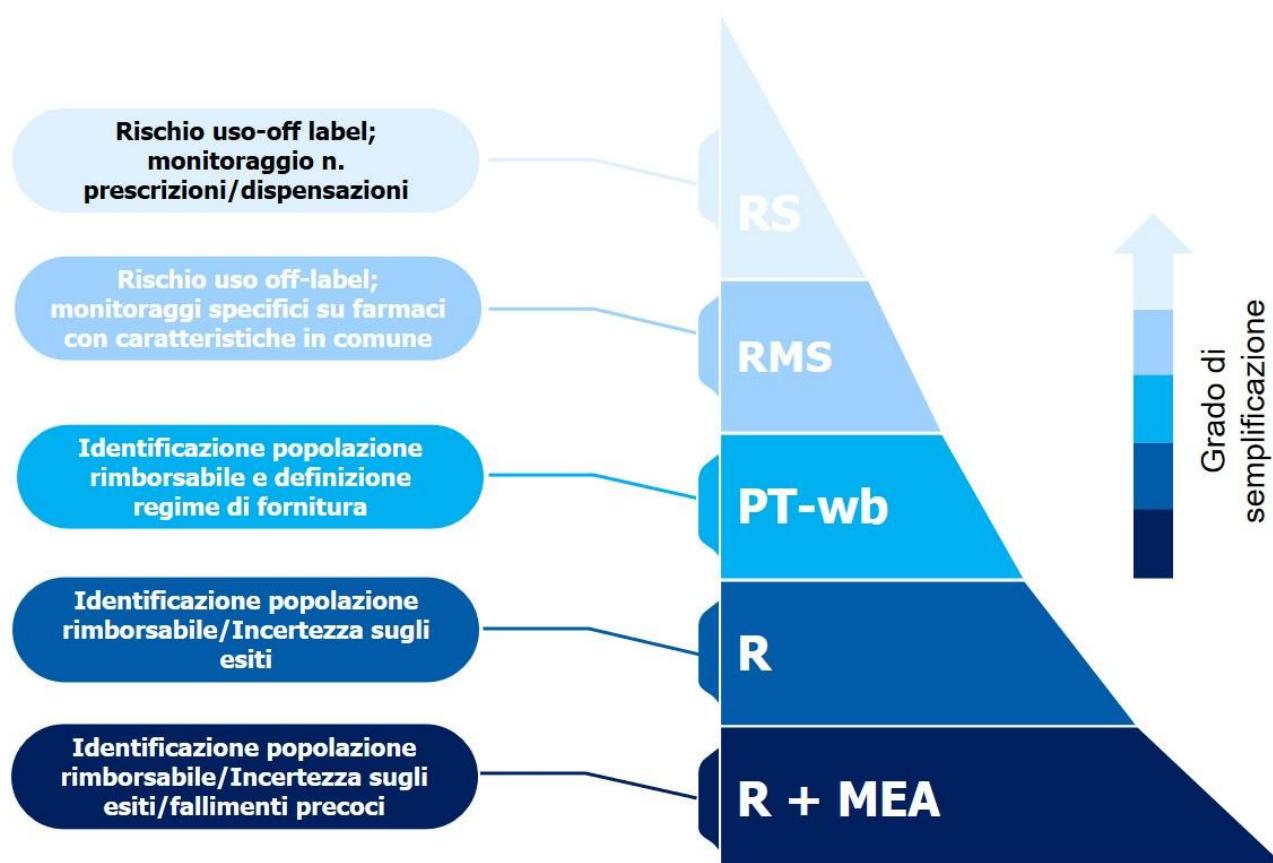
Il criterio si riferisce al caso in cui un medicinale ottiene l'autorizzazione per una nuova indicazione terapeutica, ma lo stesso andrà incontro alla perdita della copertura brevettuale nei successivi 2 anni (essendo attesi generici e/o biosimilari). In questa circostanza non è generalmente raccomandabile l'istituzione di un'attività di monitoraggio. Questo criterio deve essere tenuto in particolare considerazione quando il medicinale, oggetto di valutazione, è inserito all'interno di un aggregato terapeutico.

In generale, l'istituzione di un'attività di monitoraggio tramite registro AIFA di un medicinale generico o biosimilare non è prevedibile, né raccomandata. Fanno eccezione i medicinali impiegati nelle indicazioni terapeutiche autorizzate ai sensi della L.648/1996 e quelli inseriti nei registri multifarmaco istituiti per specifici fini regolatori (ad esempio, registro PPP).

Tipologia di monitoraggio

Esistono diverse tipologie di monitoraggio che possono essere gestite dalla piattaforma AIFA. Le principali tipologie di monitoraggio possono essere differenziate sulla base dei dati che devono essere obbligatoriamente raccolti. I "Registri di monitoraggio" propriamente detti rappresentano lo strumento più strutturato, contemplando fino a un massimo di 9 schede informatiche (Anagrafica, Eleggibilità e Dati Clinici, Richiesta Farmaco, Dispensazione Farmaco, Rivalutazione, Fine Trattamento, Prevenzione Gravidanza, Richiesta di Rimborso/Carrello, Proposta di Pagamento/Nota di Pagamento). La raccolta dati è strettamente vincolata ai criteri stabiliti dalla CSE per la rimborsabilità a carico SSN ed è strutturata in modo tale da permettere una chiara identificazione dei fallimenti e la valutazione degli esiti nella pratica clinica. Il Piano terapeutico *web-based* prevede solitamente fino a 5 schede (Anagrafica, Eleggibilità e Dati Clinici, Richiesta Farmaco, Rivalutazione, Fine Trattamento) con focus particolare sui criteri di eleggibilità e sugli schemi posologici. I registri RS e RMS prevedono un numero di schede variabili (da 5 a 6) e sono strutturati in modo flessibile per permettere la raccolta di un set di dati più limitato rispetto ai R e ai PTwb.

La selezione dell'appropriato strumento di monitoraggio dipende dall'interazione tra diverse dimensioni afferenti all'impatto sulla spesa farmaceutica, alle caratteristiche del medicinale, all'organizzazione dell'assistenza farmaceutica, etc...



Tipologia di monitoraggi e loro applicazione prevalente

Ad esempio, se al medicinale oggetto di valutazione venisse imputato il rischio di un potenziale *uso off-label* nella pratica clinica a carico del SSN potrebbe essere sufficiente l'istituzione di un monitoraggio semplificato o l'utilizzo di un Piano Terapeutico per monitorare la corretta prescrizione del medicinale nell'indicazione terapeutica rimborsata a carico SSN e per definire le tempistiche di rivalutazione clinica da parte del medico prescrittore. Di contro, nei casi in cui fosse presente un'elevata incertezza degli esiti (o un elevato numero di fallimenti in una fase precoce della terapia) sarebbe opportuno prevedere, almeno inizialmente, l'istituzione di un registro di monitoraggio completo combinato con un MEA.

In conclusione, la selezione dell'appropriato strumento di monitoraggio (R/PTweb/RS) dipende dalla valutazione multidimensionale definita nella presente linea guida e da altre caratteristiche specifiche del medicinale, quali, ad esempio, la fascia di rimborsabilità o il regime di fornitura. Può essere, inoltre, utile precisare che non è possibile raccomandare in modo stringente una corrispondenza diretta tra criterio tecnico-scientifico di istituzione del monitoraggio e tipologia di monitoraggio applicata. Ciò, in quanto la presenza di uno specifico elemento tecnico-scientifico (o una loro combinazione) può richiedere modalità differenti di monitoraggio.

Format di riferimento per istruttoria URM in CSE

Tipo di criterio	Criterio considerato	Valutazione URM
Criterio dell'impatto sulla spesa farmaceutica		
Criterio tecnico-scientifico		
Criterio dell'aggregazione terapeutica		
Criterio terapie avanzate		
Criteri di istituzione di un Managed-Entry Agreement gestito tramite registro di monitoraggio		
Criterio della scadenza brevettuale		
Proposta finale:		