

## **SIARV - Contributo alla consultazione pubblica sulle linee guida per la domanda di rimborso e prezzo di un medicinale.**

### **Introduzione:**

SIARV, 'Società Italiana Attività Regolatorie, Accesso e Farmacovigilanza, costituita nel 1987 col nome di SIAR, è una associazione no profit che raccoglie oltre 250 Soci operanti prevalentemente in Italia presso Aziende private e Società di Consulenza.

Con l'intento di fornire spunti di riflessione e suggerimenti elaborati a seguito della consultazione interna, il presente documento vuole sottolineare le principali criticità, dal punto di vista tecnico, nel testo delle nuove Linee Guida applicative del "Decreto Negoziazioni".

Ciò al fine di poter dare un contributo che possa suggerire un processo che chiarisca alcuni punti della procedura di Rimborsabilità e Prezzo dei medicinali in Italia attraverso un confronto costante tra i professionisti delle attività regolatorie, di accesso e farmacovigilanza e l'Agenzia Italiana del Farmaco, con lo scopo ultimo di una valutazione che possa garantire aspetti legati alla definizione del prezzo basata sul Valore (*Value Based Pricing*). Il documento scaturisce dallo studio del Gruppo di Lavoro "Accesso" di SIARV ed è stato discusso e approvato dal Consiglio Direttivo dell'Associazione.

Con spirito propositivo, come nella tradizione dell'associazione, ci auguriamo che la determinazione applicativa possa recepire i suggerimenti di questa Associazione al fine di garantire la costruzione di un quadro normativo e procedurale il più possibile funzionale al miglioramento dell'accesso alle cure in Italia.

Abbiamo perciò identificato quelle che, dal nostro punto di vista, possono rappresentare le maggiori criticità e strutturato alcune semplici proposte per cogliere al meglio gli elementi operativi ed interpretativi in grado di rendere efficaci le opportunità introdotte dal Decreto.

Qui di seguito i nostri commenti espressi con riferimento ai passaggi relativi alle Linee Guida:

### **Pagina 3 - La nuova disciplina e le diverse procedure negoziali**

- Si suggerisce di dare indicazioni sulla data di inizio della procedura. Potrebbe essere al momento della presentazione della domanda oppure non appena l'Ufficio preposto avrà verificato la completezza della domanda. In questo secondo caso, sarebbe utile stabilire un tempo limite entro il quale l'Ufficio espleta tale compito. Potrebbe forse essere di una settimana lavorativa, analogamente a quanto succede per le domande di AIC presso EMA.

(...)

AIFA, dal canto suo, può avviare autonomamente una negoziazione nei casi in cui: (1) la rimborsabilità del Prodotto presenti un significativo impatto in termini di spesa del SSN o di inappropriata prescrizione;

#### Richiesta Chiarimenti

- Sarebbe utile chiarire la definizione di "impatto significativo per il SSN"

(...)

La conclusione della procedura è prevista entro centottanta giorni dal suo avvio, salva la possibilità per AIFA di sospendere per una volta la procedura in caso di richiesta di integrazione documentale o acquisizione di nuovi elementi valutativi; il Richiedente, a sua volta, ha la possibilità di chiedere una sospensione della procedura per fornire elementi utili alla negoziazione, nei casi in cui questa sia stata avviata autonomamente da AIFA.

Proposta :

- Si suggerisce che la sospensiva possa essere adottata anche qualora l'istanza non sia stata avviata autonomamente da AIFA come riportato nel Decreto 2 agosto 2019, pubblicato sulla G.U. Serie Generale n. 185 del 24 luglio 2020.
- Sarebbe opportuno anche definire i tempi massimi dell'eventuale sospensione della procedura da parte di AIFA (che dovrebbe essere massimo di 90 giorni, come previsto dal Decreto) e fissare un tempo massimo di durata della procedura negoziale ridotto per i farmaci di particolare rilevanza terapeutica quali i farmaci orfani, quelli che hanno seguito una procedura centrale accelerata e i farmaci che sono entrati nella definizione "PRIME" di EMA.

## **Pagina 5 e 6 – Le informazioni richieste a seconda della tipologia negoziale**

(....)

Si riporta qui di seguito una tabella indicativa delle sessioni del Dossier che il Richiedente, a seconda della tipologia negoziale d'interesse dovrà obbligatoriamente compilare in maniera corrispondente a quanto riportato nelle Linee Guida.

Proposta

- Al deposito della domanda nelle sezioni del Front End, si suggerisce la possibilità di poter riportare la dicitura "non applicabile" senza che sia pregiudicata la verifica amministrativa della pratica stessa.
- In merito ai farmaci in Lista 648/96, alla luce del fatto che la richiesta di inserimento non è presentata dallo sponsor industriale che sta conducendo lo sviluppo di quel determinato farmaco, si suggerisce di ridurre sensibilmente le informazioni che debbono essere fornite.
- A proposito di quanto richiesto per il completamento delle sezioni E1 (Analisi di impatto sul budget) ed E2 (Valutazioni farmaco-economiche), condividiamo e sosteniamo l'opportunità di valorizzare opportunamente questo tipo di studi, ogniqualvolta sia opportuno e possibile produrli e concordiamo con l'esigenza di trasparenza ed apertura totale all'analisi da parte di AIFA dei relativi modelli prodotti a supporto di tali studi e con l'esigenza di seguire linee guida scientifiche internazionali validate per la loro preparazione. Rileviamo tuttavia che non è chiaro in qual modo i risultati di tali studi verrebbero valutati e come essi possano contribuire alla decisione sulla rimborsabilità del prodotto ed alla definizione del relativo prezzo di rimborso a carico del SSN: pertanto chiediamo un chiarimento in merito.
- Proposta di eliminazione, per la categoria TN3, della richiesta di analisi di impatto sul budget, così come prevista dal modello riportato in appendice 2. Al momento, per la contrattazione

del prezzo, la “prassi” e la normativa vigente (Decreto Scaglioni) prevedono, per generici e biosimilari, un confronto solo con i relativi originator.

(...)

I contenuti informativi necessari alla stessa saranno discussi e definiti dagli uffici di AIFA con il titolare del Prodotto nel corso di uno o più incontri organizzativi.

#### Richiesta Chiarimenti

- Gli “incontri organizzativi” a cui si fa riferimento prima della tabella sono gli “scoping meeting” previsti dal Decreto? Se sì, sarebbe utile specificarlo con l’aggiunta di maggiori informazioni.

### **Pagina 7 – Negoziazione dei farmaci in classe Cnn: avvertenza**

(...)

Adotterà un provvedimento con cui sarà disposta la decadenza del farmaco dalla collocazione in fascia Cnn, con la conseguenza che lo stesso – salvo eccezioni dovute a interessi di salute pubblica – non potrà essere ulteriormente commercializzato sul territorio Nazionale.

#### Proposta

- Si suggerisce di sostituire “...non potrà essere ulteriormente commercializzato sul territorio Nazionale” con “...non potrà essere ulteriormente commercializzato sul territorio Nazionale fino alla riattivazione di procedura ordinaria da parte del Richiedente o dell’AIFA”.

### **Pagine 9,11,12 – A. Identità del richiedente, caratteristiche del Prodotto ed aspetti produttivi/organizzativi**

(...)

Nella presente sezione si richiede di riportare le principali caratteristiche del Prodotto, compreso lo status regolatorio, caratteristiche tecniche ed aspetti organizzativi derivanti dalla pratica clinica

#### Proposta Modifiche

- Sugeriamo di usare la dizione: “Titolare della AIC” invece che “Titolare del Prodotto” e “funzionario incaricato” invece di “referente personale”
- Aggiungere, nello status regolatorio, se il farmaco abbia avuto la qualifica di “PRIME”

(...)

A.4 Capacità produttiva, gestione di imprevisti produttivi e garanzia di adeguata fornitura al SSN  
In questo paragrafo, ai sensi dell’art. 2, comma 2, lett. e) del Decreto, devono essere forniti dal Richiedente elementi informativi autocertificati che attestino la capacità produttiva e di gestione di possibili imprevisti che possano mettere a rischio gli standard produttivi, nonché le attività che verranno poste in essere al fine di garantire l’adeguata fornitura del farmaco al SSN in funzione dei bisogni della popolazione.

#### Proposta

- La gestione delle carenze è regolamentata da un’opportuna legislazione\*, pertanto non sembrerebbe opportuno inserire questa documentazione in un’istruttoria di rimborsabilità e prezzo. Valutare se altresì inserire gli investimenti industriali e di ricerca su territorio

italiano e internazionale che hanno consentito di sviluppare il farmaco secondo gli elevati standard produttivi richiesti per garantire continuità di rifornimento del farmaco sul mercato

\* Decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35: «Misure emergenziali per il servizio sanitario della Regione Calabria e altre misure urgenti in materia sanitaria» (c.d. “Decreto Calabria”), pubblicato in G.U. - Serie Generale n. 101 del 2/05/2019, con la legge 25 giugno 2019, n. 60 (pubblicata su G.U. – Serie Generale n. 152 del 10/07/2019)

(....)

#### Aspetti organizzativi

Si chiede di riportare, se appropriato, gli strumenti (inclusi i test) impiegati per identificare i pazienti eleggibili al trattamento, e/o le strutture che si rendono necessarie per la somministrazione del Prodotto. Si richiede inoltre di indicare il *setting* e/o il livello assistenziale previsto per la somministrazione del Prodotto (es. se sia richiesta la somministrazione esclusivamente in ambito ospedaliero sotto la supervisione di un medico oppure in centri specializzati, etc.).

#### Nota

- Si ritiene che questa richiesta rappresenti un'importante innovazione procedurale che può avvalorare il vantaggio introdotto dalla nuova terapia, nonché la necessità di un costante aggiornamento dei LEA e che identifica un'apertura all'assistenza basata sul valore.

## **Pagina 15/21 – B. Descrizione della condizione clinica, inquadramento e valore terapeutico del Prodotto**

(...)

#### B.4. Identificazione dei medicinali comparatori

Si richiede di indicare nella presente sezione le principali alternative terapeutiche utilizzate nel contesto assistenziale italiano, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto per la popolazione target, a partire dallo Standard of Care (SC) riconosciuto nel momento di presentazione del Dossier. Le principali alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica rappresentano il/i comparatore/i (“Comparatore”) con cui il Prodotto va confrontato ai fini della presente negoziazione, anche quando l’indicazione sia più ampia in termini di popolazione di riferimento: nello specifico, si richiede di individuare il/i Comparatore/i tenuto conto di indicazioni terapeutiche, profili di efficacia e sicurezza, anche alla luce dei principi sin qui adottati da AIFA in materia di valutazione dell’equivalenza terapeutica e/o sovrapponibilità terapeutica. Al fine di consentire una valutazione comparativa dei costi dei trattamenti alternativi nell’apposita sezione D.5 del Dossier, in questo paragrafo devono essere esplicitati gli schemi posologici e la durata dei trattamenti. Sulla base di quanto sopra, si chiede di riportare nella tabella seguente il/i Comparatore/i disponibili nel contesto assistenziale italiano, indicando anche eventuali trattamenti ad indicazione terapeutica più ampia rispetto a quella target che siano comunque impiegati nella pratica clinica. In caso di impossibilità di compilazione la tabella è necessario fornirne adeguate motivazioni.

#### Richiesta Chiarimenti e/o Proposta Modifiche

- Si ritiene che sarà importante chiarire modalità di definizione del confronto; sarà altresì fondamentale specificare che sono esclusi confronti tra prodotti coperti da brevetto con altri senza copertura brevettuale. Nel tempo che intercorre tra compilazione del dossier e valutazione dello stesso, lo Standard of Care può cambiare con conseguenze negative sulla rimborsabilità del farmaco. Il confronto dovrebbe avvenire principalmente con lo Standard

of Care definito al momento della conduzione dello studio pivotale del farmaco oggetto di valutazione, specie se lo studio è stato oggetto di un Scientific Advice con AIFA o con EMA.

- Nella colonna Casi Speciali (Lista 648, uso compassionevole) si suggerisce che il comparatore sia definito in base alla sovrapposibilità delle indicazioni, ed il confronto condotto tra farmaci paragonabili in termini di prove scientifiche a supporto sia dell'efficacia che della sicurezza; pertanto sarebbero da evitare confronti tra medicinali *in patent vs off patent* e *in label vs off label*. Quanto espresso da ritenersi valido, verificata l'inesistenza di articoli di letteratura pubblicati che esplicitano ulteriormente il razionale dei principi di sovrapposibilità scientifica – non economicistica (ulteriori rispetto al Position Paper della CTS - Determinazione di riferimento 818/2018).

(...)

#### B.5 Bisogno terapeutico

Il bisogno terapeutico è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto – e di conseguenza Comparatori – da cui consegue quanto l'introduzione del Prodotto sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti, a fronte dell'eventuale valore terapeutico aggiunto del Prodotto

#### B.6 Descrizione dell'impatto del Prodotto sulla condizione clinica e valore terapeutico aggiunto

Si richiede d'indicare l'impatto atteso del Prodotto sulla condizione clinica, in termini di riduzione della mortalità e morbosità della patologia, miglioramento della qualità della vita dei pazienti, in maniera tale da poter procedere a una valutazione dell'introduzione del Prodotto rispetto al bisogno terapeutico.

#### Proposta Modifiche/chiarimenti

- La parametrizzazione del bisogno terapeutico e del valore terapeutico aggiunto, come descritto ai sensi della Determinazione 1535 /2017 (criteri innovatività) non dovrebbe essere obbligatoria, laddove il titolare di AIC non richieda la valutazione in termini di innovatività, altresì si potrebbe procedere alla valutazione di tali elementi attraverso modalità differenti in cui venga ad essere chiarita la modalità di attribuzione della graduazione.
- Sarebbe altresì necessario escludere definizioni quali "scarso" o "assente", che non rispecchiano l'importanza di avere a disposizione nuove terapie.
- Se è stata richiesta l'innovatività, si potrebbe evitare di compilare B5 e B6, dato che sarebbero una ripetizione di quanto indicato nella richiesta di innovatività.

## **Pagina 22 – C. Studi Clinici a supporto della rimborsabilità**

(...)

Si raccomanda di chiarire se gli studi clinici siano stati condotti con l'obiettivo di mettere in evidenza un valore aggiunto (studi di superiorità), o una sovrapposibilità (studi di equivalenza e studi di non inferiorità), rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. Nella presente sezione dovranno essere riportati, ove disponibili, anche i dati relativi all'impatto sulla qualità della vita

#### Proposta Modifiche

- Si suggerisce una modifica di quanto riportato in questa sezione dove si specifichi che gli studi di non inferiorità portano comunque a risultati scientifici rilevanti e che non vanno considerati come dimostrazioni di equivalenza o sovrapposibilità tra prodotti

## **Pagina 26 – D. Prezzi proposti e costi per il SSN**

(...)

Il Richiedente dovrà fornire il prezzo dei comparatori

### Proposta

- Sarebbe bene aggiungere “...per quanto a conoscenza” in quanto non è detto che il richiedente sia a conoscenza del reale prezzo netto, tenuto conto di eventuali sconti concordati con AIFA da parte del titolare di AIC del “Comparatore”

(...)

Nel caso in cui il Prodotto sia già commercializzato in altri Stati dell’UE, si richiede di fornire, così come previsto dal Decreto, “elementi informativi autocertificati sul medicinale oggetto della negoziazione circa la commercializzazione, il consumo e la rimborsabilità in altri Paesi, e in tal caso a quali condizioni di prezzo e rimborsabilità, incluso ogni ulteriore accordo negoziale”. Al fine di tenere conto degli oneri a carico del SSN conseguenti alle richieste di prezzo avanzate per il Prodotto, si richiede infine di fornire stime relative al numero di pazienti che il Richiedente si attende saranno trattati nei primi tre anni di commercializzazione, con indicazione dei conseguenti fatturati attesi. Ove disponibili, andranno forniti studi, analisi e ipotesi di mercato del Prodotto realizzati in proposito da soggetti terzi.

- Sarebbe auspicabile che il numero di Paesi venisse ridotto considerando anche il potere di acquisto, dimensione e reddito pro capite

## **Note Aggiuntive**

In linea generale riteniamo, come SIARV - Società Italiana di Attività Regolatorie, di Accesso e di Farmacovigilanza- che sia necessario che il processo di valutazione dell’Istruttoria venga ad essere stabilito con chiarezza. Esso dovrebbe necessariamente essere guidato da aspetti legati al confronto con un Comparatore riconosciuto da linee guida nazionali e internazionali, ma anche a criteri Value based che tengano conto di aspetti clinici, di QoL, economici ed organizzativi.

Per quanto sopra detto ed ai fini di un efficiente processo valutativo e decisionale sarebbe auspicabile un confronto costante tra AIFA e i Richiedenti, definendo metodologie chiare legate sia all’*appraisal* che di *assessment*. Tutto ciò in linea con l’utilizzo di strumenti quali gli *early dialogue* e gli *scoping meeting*, che in momenti diversi e con appuntamenti strutturati e cadenzati durante l’iter negoziale possano garantire la velocità e l’efficienza del processo.

Infine si suggerisce che l’applicazione del Decreto 2 agosto 2019, pubblicato sulla G.U. Serie Generale n. 185 del 24 luglio 2020 e delle indicazioni contenute nella linea guida, che sarà oggetto di una determinazione del Direttore Generale dell’AIFA, preveda un periodo di sei mesi di transizione, che possa permettere l’adeguamento alla nuova noma da parte degli Applicanti.