

Indice

Presentazione	
<i>Innovazione e sostenibilità dei farmaci: un'antitesi superabile</i>	
<i>Patrizia Popoli</i>	XI
Presentazione	
<i>Una sfida che richiede competenze multidisciplinari</i>	
<i>Massimo Riccaboni</i>	XV
Introduzione	XIX
Uno sguardo agli ultimi decenni	XIX
La tesi di fondo	XXIII
A chi parla il libro	XXIV
Bibliografia	XXVII
Glossario	XXIX
1. La valutazione del <i>place in therapy</i>	1
Premessa: il principio alla base della negoziazione del prezzo dei farmaci	1
Il <i>place in therapy</i> : il <i>continuum</i> dall'equivalenza terapeutica all'innovazione	2
La parte "semplice" della valutazione del <i>place in therapy</i> : i farmaci dal nome generico e i biosimilari	3
<i>I farmaci generici</i>	4
<i>La sostituibilità automatica per i farmaci generici</i>	5
<i>Equivalenza e sostituibilità per le associazioni di principi attivi</i>	9
<i>I farmaci biosimilari</i>	11
Principi attivi diversi ma terapeuticamente sovrapponibili	14

Quando principi attivi diversi possono essere considerati terapeuticamente equivalenti ai fini delle gare di acquisto	17
Valore aggiunto clinicamente importante e innovatività	19
I criteri adottati in Italia per il riconoscimento dell'innovatività	20
Il valore dei miglioramenti "minori" e della "maneggevolezza"	24
Quale farmaco utilizzare come comparatore per stabilire la presenza di un valore aggiunto?	25
Disegno degli studi e qualità delle evidenze disponibili: confronti diretti – di equivalenza, non inferiorità e superiorità – e confronti indiretti	27
Stabilire l'efficacia dei trattamenti negli studi clinici sperimentali senza gruppo di controllo	31
Conclusioni	33
Bibliografia	36
2. Contesti paradigmatici di negoziazione del prezzo dei farmaci	41
Premessa	41
Relazione fra valore aggiunto e prezzo	42
Il prezzo alla scadenza del brevetto: fra norme e concorrenza	44
È necessario l'allineamento al prezzo più basso per la rimborsabilità di nuovi generici?	49
Il prezzo dei farmaci therapeuticamente sovrapponibili	50
Quale valorizzazione per vantaggi "minori" nel valore aggiunto?	52
La negoziazione del prezzo per farmaci coperti da brevetto con un valore aggiunto clinicamente rilevante	54
Gli esiti nelle analisi costo-efficacia: il caso dei QALY	55
Limiti dei QALY	58
Il prezzo nel caso di nuove indicazioni e di estensione della popolazione trattata	60
Le rinegoziazioni periodiche a seguito di nuove evidenze	62
Negoziare anche i farmaci rimborsati fuori indicazione nella legge 648/1996?	64
Gli antibiotici: serve un modello diverso di definizione del prezzo?	66
<i>La mancanza di nuovi antibiotici efficaci: alle radici del problema</i>	66
<i>Le opzioni in discussione e adottate a livello internazionale</i>	67
<i>Il delinkage basato sulla sottoscrizione di una somma fissa</i>	69

<i>Sottoscrizione di una somma fissa vs tetto di spesa</i>	72
<i>Come gestire l'arrivo dei successivi antibiotici di riserva?</i>	74
<i>Devono aumentare i prezzi anche degli attuali antibiotici?</i>	74
I prezzi dei farmaci per terapie avanzate:	
fra spesa corrente e spesa per investimenti	74
Prezzi nominali e prezzi effettivi: la questione degli sconti riservati	77
L'impatto di budget nel breve periodo:	
possiamo permetterci tutto ciò che è costo-efficace?	79
E lasciare il prezzo al mercato rimborsando senza negoziazione?	80
Conclusioni	82
Bibliografia	84
3. Negoziazione del prezzo e rimborso:	
il ruolo dei <i>managed entry agreement</i> (MEA)	91
Premessa: le attese legate ai MEA	91
Entità della popolazione da trattare e MEA:	
fra stime accurate e incertezza	93
MEA e incertezza sull'entità dell'efficacia	
al momento dell'autorizzazione di un farmaco	95
I registri e gli studi post-autorizzativi sono un MEA?	98
E gli sconti riservati? Non sono un MEA	99
Conclusioni	100
Bibliografia	100
4. Farmaci a carico del cittadino (fascia C) e acquisti SSN	103
Cominciamo con una storia	103
Spesa farmaceutica SSN e farmaci di fascia C	104
Perché un farmaco è collocato in fascia C?	106
La richiesta di fascia C da parte dell'azienda produttrice	109
L'acquisto di farmaci di fascia C nelle strutture del SSN:	
accettabile o non accettabile?	110
<i>Casi nei quali è ragionevole l'acquisto di farmaci</i>	
<i>di fascia C nel SSN</i>	111
<i>Casi nei quali non dovrebbe esserci l'acquisto di farmaci</i>	
<i>di fascia C nel SSN</i>	111
<i>L'acquisto dei farmaci durante il periodo di permanenza in CNN</i>	112
<i>Come affrontare l'acquisto di farmaci che sono classificati</i>	
<i>in fascia C su richiesta dell'azienda</i>	113

Bisogna preoccuparsi dei prezzi dei farmaci di fascia C acquistati privatamente?	115
Conclusioni	116
Bibliografia	117
5. Quale ruolo per <i>real world data</i> e <i>real world evidence</i>	119
RWD e RWE: le definizioni	119
RWD e RWE sostituiranno gli RCT pre- e post-autorizzativi?	120
Esempi di applicazione corretta (non problematica) della RWE dopo l'immissione in commercio di un farmaco	121
<i>Studi di farmacoutilizzazione</i>	122
<i>Studi ecologici e studi per verificare l'effetto di interventi regolatori e/o di sanità pubblica</i>	123
<i>Studi per stimare incidenza, prevalenza e storia "naturale"</i>	125
<i>Studi per stimare l'incidenza di eventi attesi nella popolazione target e analisi osservati-attesi</i>	128
<i>Studi per stimare il rischio relativo di eventi avversi e analisi dei fattori di rischio associati</i>	129
<i>Studi per verificare la trasferibilità dei risultati di efficacia osservati negli RCT, confrontare gli esiti e stimare i fattori prognostici di efficacia</i>	130
Esempi di applicazione problematica della RWE (o cosa non chiedere di norma alla RWE)	132
<i>Stime di efficacia basate su plausibilità biologica e/o su analisi di coorti di trattati (il caso ivermectina)</i>	133
<i>Stime di efficacia basate su esiti surrogati (il caso olaparib)</i>	134
<i>Stime di efficacia di dimensione limitata, osservate in un solo studio (il caso crizanlizumab)</i>	135
<i>Stime di efficacia derivanti da studi non comparativi e difficoltà dei confronti indiretti (il caso andexanet alfa)</i>	137
Guardando al futuro: l'accesso ai farmaci oncologici sulla base delle alterazioni molecolari	139
<i>Loggetto della discussione</i>	139
<i>Autorizzazione e rimborso delle terapie per alterazioni molecolari</i>	140
<i>Perché le alterazioni molecolari non rappresentano un modello alternativo per stabilire l'efficacia</i>	141
<i>Come affrontare le mutazioni "druggable" (o "actionable") nel SSN?</i>	145
Conclusioni: utilizzare correttamente RWD e RWE	148
Bibliografia	149

6. Strumenti e azioni di contesto	
a sostegno dell'accesso e della sostenibilità	155
Agenzie indipendenti e commissioni di esperti indipendenti	155
Valutare l'uso dei farmaci nella popolazione	158
Finanziare la ricerca pubblica	159
Note di appropriatezza prescrittiva e raccomandazioni	161
I pazienti nelle decisioni di rimborsabilità	165
Favorire meccanismi concorrenziali e sanzionare abusi di posizione dominante e accordi collusivi	167
<i>L'importanza della concorrenza</i>	167
<i>Brevetti e concorrenza: un equilibrio difficile</i>	169
<i>Tutelare la concorrenza: il ruolo delle autorità Antitrust</i>	172
Tetto di spesa farmaceutica: quale utilità e quale livello	175
<i>Alcune ragioni a favore e contro i tetti di spesa</i>	175
<i>Dove mettere l'asticella dei tetti di spesa</i>	177
<i>Quanti tetti? E su quali farmaci applicare il payback?</i>	179
Un rimedio di ultima istanza: le licenze obbligatorie (<i>compulsory licensing</i>)	180
Bibliografia	182
7. Opzioni alternative per la ricerca e lo sviluppo dei farmaci e per la definizione del prezzo	187
Il modello DNDi	187
Un'agenzia europea per la ricerca e lo sviluppo dei farmaci	189
Il "delinkage" fra livelli d'uso e fatturato di un farmaco: la sottoscrizione di un abbonamento e i premi	194
Perché i costi di R&S e i costi di produzione sono poco utili per definire il prezzo dei farmaci	197
<i>Un caso limite: la definizione del prezzo in base ai costi di produzione ai tempi di Poggiolini</i>	201
Conclusioni	202
Bibliografia	203
Ringraziamenti	207