

# 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<br>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<br>per stabilire la presenza di un valore aggiunto?   | 25 |
| Disegno degli studi e qualità delle evidenze disponibili:<br>confronti diretti – di equivalenza, non inferiorità<br>e superiorità – e confronti indiretti | 27 |
| Stabilire l'efficacia dei trattamenti negli studi clinici sperimentali<br>senza gruppo di controllo   | 31 |
| Conclusioni   | 33 |
| Bibliografia  | 36 |
| <br>  |    |
| 2. Contesti paradigmatici di negoziazione<br>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<br>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<br>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<br>e di estensione della popolazione trattata   | 60 |
| Le rinegoziazioni periodiche a seguito di nuove evidenze  | 62 |
| Negoziare anche i farmaci rimborsati fuori indicazione<br>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  |
| <br>  |     |
| 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 |
| <br>  |     |
| 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        |
| <b>5. Quale ruolo per <i>real world data</i> e <i>real world evidence</i></b>  | <b>119</b> |
| 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<br>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<br>( <i>compulsory licensing</i> )                         | 180 |
| Bibliografia   | 182 |
| 7. Opzioni alternative per la ricerca e lo sviluppo<br>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:<br>la sottoscrizione di un abbonamento e i premi     | 194 |
| Perché i costi di R&S e i costi di produzione<br>sono poco utili per definire il prezzo dei farmaci              | 197 |
| <i>Un caso limite: la definizione del prezzo in base ai costi<br/>      di produzione ai tempi di Poggiolini</i> | 201 |
| Conclusioni  | 202 |
| Bibliografia   | 203 |
| Ringraziamenti   | 207 |