

**ESPERIENZE AIFA: AFFRONTARE LE INCERTEZZE E FAVORIRE L'ACCESSO ALLE TERAPIE  
"INNOVATIVE" NELL'OTTICA DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E DELLA SOSTENIBILITA'  
ECONOMICA**

Negli ultimi decenni si è assistito ad un notevole sviluppo tecnologico in campo biomedico a fronte del quale si è verificata una crescita rilevante della spesa sanitaria e, in particolare, di quella farmaceutica. Le Amministrazioni responsabili delle politiche sanitarie, oggi, sono poste di fronte a scelte che assumono, da un lato, una *valenza politica* nel senso di identificare le modalità più idonee a garantire la sostenibilità economica dello sviluppo tecnologico, dall'altro, una *valenza etica* in quanto devono affrontare le incertezze al fine di favorire l'accesso alle terapie "innovative" da parte del singolo paziente, senza rischiare una perdita di benefici per altri pazienti e/o in altri ambiti terapeutici. Obiettivo di questo lavoro è stato quello di descrivere le azioni intraprese dall'Autorità Regolatoria, orientate ad implementare forme di negoziazione delle condizioni alle quali un prodotto "innovativo" può avere accesso al mercato pubblico, con riferimento ai *Managed Entry Agreements (MEAs)*. Nell'ambito degli accordi negoziali con la *Company*, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attualmente si avvale di strumenti quali: *non-performance based MEAs (volume agreements, cost sharing, budget cap)*, *registri di monitoraggio*, *performance-based MEAs (payment by results, risk sharing)*, *piani terapeutici*, *note AIFA*. I registri di monitoraggio, in particolare, sono uno strumento avanzato di governo dell'appropriatezza prescrittiva. I medicinali sottoposti a registro provengono, nella maggior parte dei casi, da una procedura di autorizzazione di tipo centralizzata e, nel corso della valutazione degli studi clinici registrativi. Si è evinto che il rapporto beneficio-rischio, per quanto positivo, non è del tutto definito o potrebbe cambiare in funzione delle loro modalità di impiego, richiedendo, pertanto, un monitoraggio più attento degli *outcome* in un contesto di "real life". Il meccanismo di funzionamento del registro è totalmente *web-based* e consente al medico di formulare una richiesta elettronica, per una precisa dose di medicinale, per un paziente la cui diagnosi corrisponde ai parametri dell'indicazione terapeutica autorizzata; ad ogni ulteriore richiesta il sistema propone la compilazione di schede di *follow-up*, dove vengono riportati i dati relativi ad eventuale tossicità, reazioni avverse o altre informazioni ritenute rilevanti. Le schede hanno, pertanto, la finalità di garantire l'appropriatezza prescrittiva nonché valutare l'efficacia reale (*effectiveness*) del trattamento ovvero che essa non risulti inferiore all'efficacia attesa (*efficacy*), osservata nei *trials* clinici, o, ancora, monitorarne la sicurezza (*safety*). Partendo dal presupposto che il medicinale oggetto di monitoraggio ha

solitamente un costo elevato, la possibilità di registrare le modifiche di indicatori specifici di predittività al trattamento (*biomarkers*), delimitando la popolazione *target* che ottiene il massimo beneficio, potrebbe anche consentire l'ottimizzazione dei meccanismi di rimborso del medicinale stesso. Un altro valore fondante dei registri è dato, quindi, dall'applicabilità di accordi negoziali di natura economica basati sulla *performance*. Il farmaco "innovativo" verrebbe rimborsato solo se efficace nella pratica clinica reale. A luglio 2013, le specialità medicinali sottoposte, in Italia, sia all'attivazione del registro AIFA che ad uno schema di rimborso condizionato (*cost sharing, risk sharing, payment by result*) sono risultate 30, per un totale di 48 indicazioni terapeutiche, di cui 26 afferenti all'area terapeutica oncologica. Nella maggior parte dei casi l'AIFA ha applicato uno schema di rimborso di tipo *payment by result*, prevedendo il rimborso totale, da parte della *Company*, del costo dei cicli terapeutici per il sottogruppo di pazienti risultanti *non responders* alla prima rivalutazione. Un ruolo fondamentale, in quest'ultima fase, viene rivestito dal farmacista ospedaliero, responsabile sia della dispensazione del farmaco che del monitoraggio e della corretta attivazione delle eventuali procedure di rimborso.

Nella seconda parte del lavoro è stato descritto, quale esempio di MEA, il caso del medicinale Rasilez® (aliskiren), autorizzato con procedura centralizzata nel 2007 per il trattamento dell'ipertensione essenziale. Il medicinale è stato inserito dall'AIFA nel Registro dei Farmaci Cardiovascolari, prevedendo la compilazione delle schede a cura delle strutture cardiologiche, nefrologiche, diabetologiche, di medicina interna ospedaliere o territoriali o convenzionate con il Servizio Sanitario Nazionale, al fine di verificare, nella normale pratica clinica, il profilo di efficacia, di tollerabilità e di sicurezza, ad una dose di 150-300mg/die, in seconda linea di trattamento, in aggiunta ad una terapia convenzionale, comprendente almeno due classi di farmaci, indipendentemente dal dosaggio, in una popolazione di pazienti con ipertensione arteriosa non controllata a rischio cardiovascolare. Il registro di monitoraggio ha rappresentato un'esperienza del tutto innovativa e ha consentito di ottenere informazioni cliniche e scientifiche rilevanti su 11.511 pazienti in trattamento. Analizzando i dati del registro è emerso che i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica si sono ridotti in modo consistente e marcato, dopo l'aggiunta di aliskiren 150-300 mg/die ad una strategia antipertensiva ottimale, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio o patologie concomitanti tra cui: diabete mellito, ipertrofia ventricolare sinistra, cardiopatia ischemica, nefropatia. Questa strategia è stata, peraltro, associata ad un'incidenza molto bassa di eventi avversi correlati al farmaco, confermandone una buona tollerabilità. I pazienti che hanno avuto almeno un evento avverso sono risultati 0,4% e, di

questi, solo 0,02% con eventi avversi seri. Una considerazione ulteriore sulla sicurezza del farmaco dovrebbe, comunque, essere fatta alla luce dei risultati dello studio ALTITUDE. L'Agencia Europea per i medicinali, a tal proposito, ha effettuato nel 2012 una rivalutazione dei farmaci a base di aliskiren, raccomandando che tali medicinali siano controindicati in pazienti con diabete o con insufficienza renale da moderata a grave che assumono un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB). I dati sull'efficacia e sulla sicurezza di aliskiren nella riduzione pressoria in pazienti ipertesi non controllati, in un contesto di "real life", quale quello dei registri AIFA, sono stati tenuti in considerazione durante la fase di ri-negoziazione delle modalità di rimborso e del regime di fornitura del prodotto. In particolare l'AIFA: ha ri-negoziato il prezzo del farmaco, riducendolo rispetto al prezzo *ex factory* iniziale; ha abolito il piano terapeutico; ha applicato un tetto di spesa complessivo, sulla monoterapia e sull'associazione con HCT; è stato, inoltre, proposto uno studio osservazionale prospettico con lo scopo di valutare le scelte/modalità prescrittive della terapia antiipertensiva (Studio START), coinvolgendo i medici di medicina generale. I risultati dello studio, che si è svolto in due fasi ed ha coinvolto circa 350 medici e 8.000 pazienti per ciascuna fase, una volta completi e disponibili, saranno utili sia per valutare l'aderenza al trattamento che analizzare la tendenza al cambiamento della terapia antiipertensiva.