

6

Farmaci**6.1. Il processo di registrazione di un medicinale generico**

Il riferimento normativo per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un medicinale generico è l'art. 10 del D.Lgs. 219/2006, al comma 5, lettera b); esso definisce il medicinale generico come quel medicinale che presenta la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica rispetto al farmaco di riferimento e sia provvisto di uno studio di bioequivalenza che, sulla base di appropriati dati di biodisponibilità, dimostri che la performance dei due medicinali è sovrapponibile in termini di sicurezza ed efficacia. Da ciò deriva che il generico autorizzato può essere dichiarato "equivalente" rispetto al suo riferimento. Si può dunque affermare che, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto, non sussistono differenze tra medicinali generici e medicinali cosiddetti "*branded*" (medicinali originatori o di riferimento). Ciò vale anche per i principi attivi contenuti nei farmaci, a prescindere da quali siano la tipologia di medicinale e la provenienza geografica del produttore della sostanza attiva [Unione Europea (UE) o extra-UE], che deve corrispondere alle medesime specifiche di qualità. Tra queste ultime devono essere dimostrati con dati analitici sperimentali: la quantità di principio attivo, le eventuali impurezze presenti – tra cui metalli pesanti, solventi residui ecc. – e la loro quantità, che deve sempre rientrare entro un limite determinato; devono inoltre essere descritte e garantite altre caratteristiche chimico-fisiche che possono influenzare l'attività del principio attivo una volta somministrato all'uomo. Queste caratteristiche, insieme a una serie di controlli specifici per determinati principi attivi, sono alla base

dell'efficacia (effettiva azione farmacologica nell'organismo) e della sicurezza (mancanza di effetti tossici) di un medicinale.

Tutto ciò premesso, è legittimo domandarsi da che cosa derivi allora la differenza di prezzo tra il medicinale generico e il suo corrispondente originatore: essa è dovuta al fatto che il titolare del medicinale originatore ha dovuto dimostrare sicurezza ed efficacia del farmaco all'epoca della sua richiesta di AIC (evidentemente è stata la prima domanda in termini cronologici e perciò il farmaco è detto originatore), mediante studi pre-clinici e clinici lunghi e costosi, in quanto il principio attivo non era mai stato utilizzato nell'uomo, mentre per il medicinale generico lo sviluppo del dossier risulta più semplice ed economico, poiché la sicurezza e l'efficacia, decorso un congruo periodo di tempo, sono dimostrate dai dati, ormai noti, dell'originatore. Per tali ragioni, al fine di incentivare la ricerca in campo farmaceutico, favorendo un certo ritorno sugli investimenti effettuati da parte dell'azienda titolare di un medicinale, sussistono norme che garantiscono la tutela brevettuale dei farmaci, con particolare riguardo al brevetto sui principi attivi. Lo stesso comma 2 dell'art. 10 del D.Lgs. 219/2006 prescrive peraltro che, ai fini dell'immissione in commercio di un medicinale generico, siano trascorsi almeno 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

Un forte impulso all'autorizzazione dei medicinali generici è arrivato dal decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012, approvato con la legge n. 189/2012, il quale ha fortemente snellito le fasi finali del procedimento autorizzativo, nella parte relativa alla classificazione

e alla contrattazione del prezzo dei medicinali, la cui determinazione richiedeva tempi piuttosto lunghi e ulteriori passaggi procedurali prima dell'emissione del provvedimento di AIC. Inoltre, in attuazione di quanto disposto dalla succitata legge, il DM del 4 aprile 2013 ha previsto la possibilità per un medicinale generico di ottenere l'automatica classificazione a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), saltando l'iter della negoziazione del prezzo, qualora l'azienda titolare proponga un prezzo di vendita di evidente convenienza per il SSN. Tali disposizioni hanno semplificato e accelerato l'accesso al mercato dei medicinali equivalenti.

In conclusione, si fornisce un dato puramente matematico relativo alle AIC rilasciate negli

ultimi due anni, nell'ambito delle procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e decentrate: esse sono state 707 nel 2012 e 697 nel 2013 (una percentuale superiore al 70% è rappresentata da farmaci generici); per le procedure centralizzate, la Commissione Europea ha autorizzato 64 nuovi farmaci nel 2012 e 74 nel 2013, per un totale di 138 nel biennio, di cui 35 medicinali equivalenti (circa il 25%).

Per una corretta informazione, è bene precisare che non tutti i medicinali autorizzati vengono effettivamente commercializzati e infatti la legge, all'art. 38, comma 5 del D.Lgs. 219/2006, stabilisce che l'AIC di un medicinale decade se non è seguita dall'effettiva commercializzazione sul territorio nazionale entro i 3 anni successivi al rilascio.

6.2. Farmaci innovativi

6.2.1. Definizione di innovazione

La definizione di innovazione è aperta a nuovi scenari tecnologici specialmente in considerazione del fatto che una parte sostanziale di pazienti non risponde alle terapie. Si stima che il 75% dei pazienti oncologici sia non responsivo a causa dell'eterogeneità intratumorale e della presenza all'interno di un singolo tumore di sottopopolazioni cellulari multiple, fenotipicamente e genotipicamente differenti. Percentuali di resistenza simili o di poco più basse sono descritte anche per altre categorie di farmaci, quali i farmaci contro la malattia di Alzheimer e i farmaci per l'artrite reumatoide. Sempre più, quindi, si sviluppano terapie individualizzate/personalizzate rivolte a determinati pazienti o gruppi di pazienti che hanno dimostrato di essere sensibili a specifiche terapie e non ad altre, con l'ulteriore problema dell'individuazione di specifici biomarker, a elevata sensibilità e specificità.

La valutazione dell'innovatività di un medicinale è un metodo di analisi decisionale multicriterio in grado di supportare i decisori nell'identificazione delle alternative da prendere in considerazione e nella definizione dei criteri di valutazione da adottare.

Gli aspetti principali di un qualsiasi metodo di analisi decisionale multicriterio sono:

- le alternative da valutare;
- i criteri rispetto a cui le alternative devono essere valutate;
- i punteggi che rispecchiano il valore delle prestazioni attese rispetto alle alternative individuate;
- i pesi dei diversi criteri che misurano l'importanza relativa di ciascun criterio rispetto agli altri.

La problematica più rilevante è rappresentata dalla misurabilità dell'innovazione che è strettamente legata alla qualità delle sperimentazioni cliniche, alla robustezza degli endpoint, alla scelta dei trattamenti di confronto e alla valutazione della dimensione dell'effetto terapeutico.

In questa stessa direzione si è mosso il nuovo percorso di valutazione dell'innovatività promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Il modello sviluppato dall'AIFA si costituisce, quindi, quale metodo di analisi decisionale multicriterio pienamente inteso. Il percorso, infatti, non solo propone al valutatore una serie di domande specifiche per l'analisi del medicinale oggetto d'indagine, ma impone l'individuazione di una risposta,

tra una scelta disponibile, al fine di costruire un percorso decisionale per il valutatore. Per un'Agenzia regolatoria si tratta di una valutazione di notevole rilevanza, in quanto il rapporto beneficio-rischio dimostrato da un farmaco negli studi clinici deve essere coniugato con la corretta valorizzazione del beneficio terapeutico nella pratica clinica reale e con un giusto prezzo per il SSN e quindi tradursi in un vantaggio misurabile per i singoli pazienti, per le loro famiglie e per l'intera collettività, assicurando al contempo la sostenibilità del SSN.

Un riferimento normativo all'innovatività terapeutica si ritrova nel decreto legge del 13 settembre 2012, n. 158, all'art. 10, che stabilisce l'obbligo delle Regioni di "assicurare l'immediata disponibilità agli assistiti dei medicinali a carico del SSN erogati attraverso gli ospedali e le Aziende sanitarie locali (ASL) che, a giudizio della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA, possiedano, alla luce dei criteri predefiniti dalla medesima Commissione, il requisito della innovatività terapeutica [...]". La norma mira a ridurre le disparità interregionali nell'accesso ai farmaci rimborsati dal SSN e qualificati come innovativi.

Il decreto ha inoltre affidato all'AIFA il compito di identificare i "farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale" che, unitamente ai farmaci orfani e ai farmaci ospedalieri, sono destinati a godere di un iter procedurale speciale e accelerato per la classificazione a carico del SSN e la definizione del prezzo. Non può sfuggire la novità della locuzione utilizzata, mai usata finora dal legislatore, né altrove espressamente definita. Appare opportuno circostanziare meglio il significato di questa espressione, in particolare chiarendo i punti di contatto e di differenziazione rispetto alla "categoria" dei "farmaci innovativi", in considerazione del fatto che anche tale ultima locuzione è entrata nel linguaggio corrente del legislatore, senza tuttavia essere normativamente definita. Conseguentemente, resta rimesso all'AIFA, quale organismo tecnico competente in materia farmaceutica, l'onere di dare un contenuto concreto a questi concetti, tenendo conto della necessità di operare nel pieno rispetto degli obiettivi perseguiti dalle norme.

6.2.2. Il processo di registrazione dei farmaci innovativi a livello EMA e le decisioni comunitarie

La *European Medicines Agency* (EMA) è responsabile dell'approvazione di tutti i nuovi più importanti farmaci negli Stati membri attraverso la procedura centralizzata con decisioni valide in tutti i 27 Stati oltre che nei tre Paesi della *European Free Trade Association* (EFTA).

La procedura centralizzata è obbligatoria per tutti i nuovi farmaci oncologici, antidiabetici, biologici e per varie altre condizioni, incluse malattie neurodegenerative e malattie rare.

Le valutazioni effettuate dall'EMA sono finalizzate a valutare se i farmaci in esame rispondono ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia e se il bilancio beneficio-rischio è positivo. La valutazione dell'EMA è principalmente una valutazione di *efficacy* (e non necessariamente di *effectiveness*) e inoltre l'EMA non svolge un'attività di valutazione del valore terapeutico (*relative effectiveness*) dei farmaci in esame. Quindi, anche per farmaci importanti, al momento della decisione comunitaria alcune questioni importanti sul valore relativo del farmaco approvato, della sua rilevanza clinica, nonché delle modalità di utilizzo, del prezzo e della rimborsabilità sono demandate ai singoli Stati membri.

6.2.3. Tipologia dei farmaci approvati dalla Commissione Europea nel biennio 2012-2013

Nel biennio 2012-2013 la Commissione Europea ha approvato 139 nuovi farmaci (64 nel 2012 e 75 nel 2013). Per 5 nuovi farmaci l'approvazione è stata di tipo condizionale e per 4 nuovi farmaci l'approvazione è stata secondo la modalità di circostanze eccezionali, inclusa l'approvazione nel 2012 del primo farmaco di terapia genica.

La quasi totalità dei nuovi farmaci approvati è anche soggetta a monitoraggio addizionale, con il quale si richiede ai professionisti della salute di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta allo scopo di ottenere la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

6.2.4. Attività dell'ISS nel campo dei farmaci innovativi

L'Istituto superiore di sanità (ISS) svolge attività di ricerca, di base e applicata, finalizzata allo sviluppo di terapie innovative, comprendenti sostanze naturali, terapie cellulari, composti di natura biologica con proprietà farmacologiche e applicazioni derivanti dalle nanotecnologie e dalla farmaco-genomica.

Nell'ambito della medicina traslazionale su prodotti medicinali per terapie cellulari avanzate, nell'ISS è stata attivata FaBioCell, una GMP (*Good Manufacturing Practice*) facility dedicata allo sviluppo di nuovi prodotti.

La ricerca di base e applicata dell'ISS nel campo dei farmaci innovativi coinvolge più Dipartimenti, coordinati in Gruppi di Studio (es. Terapie Innovative e Sostanze Naturali, TISNa) e Gruppi di Lavoro (es. Nanomateriali e salute). Da una parte essa è finalizzata all'identificazione di nuovi bersagli farmacologici, dall'altra all'individuazione di nuovi farmaci e tecnologie più efficaci nel trattamento delle patologie. In tale ambito si collocano i numerosi studi sui prodotti naturali volti all'individuazione di nuovi agenti chemiosensibilizzanti, citotossici e antimicrobici

in grado di superare il fenomeno della farmacoresistenza in clinica, o di nuovi strumenti terapeutici per patologie neurodegenerative. Nel campo delle nanoscienze, la ricerca dell'ISS è finalizzata allo studio di nanomateriali per la realizzazione di *carriers* non tossici per diagnosi, terapia e teranostica, per il miglioramento dell'efficienza terapeutica in termini di specificità, farmacodinamica e farmacocinetica degli agenti terapeutici.

Bibliografia essenziale

Cicerone M, Minacori R, Spagnolo AG, Petrini C. Rapporti ISTISAN 09/37 ISSN 1123-3117. 2009. La sperimentazione clinica in oncologia

European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. Notice to Applicants. Volume 2A. Procedure for Marketing Authorisation. Chapter 6. Decision Making Procedure for the Adoption of Commission Decisions. Revision 1, novembre 2005

European Commission. Pharmaceutical Forum 2005-2008. Conclusions and Recommendations. ISBN 978-92-79-09863-5

Kesselheim AS, Wang B, Avorn J. Defining "innovativeness" in drug development: a systematic review. Clin Pharmacol Ther 2013; 94: 336-48

PMC. The case for personalized medicine. Maggio 2009

6.3. Tracciabilità del farmaco

Il progetto di "Tracciabilità del farmaco" permette di realizzare un efficace monitoraggio dei medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia, a garanzia della disponibilità di farmaci legali nella filiera distributiva che riguarda produttori, distributori all'ingrosso e strutture sanitarie (farmacie, ospedali, ambulatori ecc.) [Tabella 6.1].

L'impianto della Banca Dati Centrale della Tracciabilità del farmaco si basa su due elementi fondamentali: l'identificazione della confezione di un farmaco, che avviene attraverso il bollino prodotto dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, e la registrazione dei movimenti di farmaci da ciascuno dei punti della distribuzione, con indicazione del relativo destinatario, e delle eventuali uscite dal

canale distributivo (furti, smaltimento, perdite), oltre al valore economico delle forniture nel caso di consegne alle strutture pubbliche del SSN.

È disponibile, quindi, per tutti i livelli di governo (Ministero della salute, AIFA, Regioni e Aziende sanitarie, Forze dell'Ordine) un patrimonio informativo di rilievo, che consente di monitorare il mercato farmaceutico con un notevole livello di dettaglio e che costituisce un efficace strumento di lotta alla contraffazione e all'immissione illecita sul mercato dei farmaci, a tutela della sicurezza dei cittadini e della distribuzione legale.

La validità della Banca Dati Centrale è riconosciuta a livello europeo. La Direttiva 2011/62/UE dell'8 giugno 2011 che "modifi-

Tabella 6.1. Monitoraggio dei farmaci distribuiti in Italia. Numero di confezioni consegnate a destinatari finali (Anni 2010-2013)

Destinatari	N. confezioni consegnate a destinatari finali			
	2010	2011	2012	2013
Farmacie	1.660.412.057	1.680.493.175	1.640.572.109	1.646.437.796
Strutture sanitarie	376.416.893	426.472.499	526.585.332	446.577.560
Esercizi commerciali (parafarmacie)	22.566.605	24.274.965	26.521.327	26.913.619
Estero	27.106.617	27.192.169	26.156.539	24.413.585
Altri destinatari	33.479.805	34.788.189	40.850.151	38.501.549
Totale	2.419.666.178	2.522.428.419	2.669.818.890	2.527.231.920

Fonte: Ministero della salute – Tracciabilità del farmaco – Produzione e distribuzione, situazione al 28 marzo 2014.

ca la Direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale”, prevede la predisposizione di atti delegati che stabiliscano le disposizioni riguardanti le caratteristiche di sicurezza che devono essere armonizzate e adottate a livello dell'UE. All'Italia è riconosciuta la disponibilità di un sistema nazionale adeguato a impedire l'ingresso di farmaci falsificati nella filiera legale, concedendole un periodo transitorio aggiuntivo di ulteriori 6 anni per adeguarsi al sistema armonizzato dell'UE.

Per quanto riguarda i medicinali direttamente acquistati dal SSN, il progetto di Tracciabilità del farmaco si compone di due ulteriori flussi di dati:

- il flusso informativo per la distribuzione diretta e per conto dei medicinali distribuiti tramite le strutture sanitarie;
- il flusso informativo per il consumo dei medicinali utilizzati in ambito ospedaliero e ambulatoriale.

6.3.1. La distribuzione diretta dei medicinali

Tra i diversi interventi che hanno influenzato la spesa farmaceutica, particolare attenzione va posta al fenomeno della distribuzione diretta. La legge n. 405/2001 ha infatti introdotto, all'art. 8, modalità di acquisto e distribuzione dei farmaci, alternative a quella prevista nel canale convenzionale attraverso le farmacie aperte al pubblico. Le strutture

sanitarie pubbliche operano quindi attraverso procedure di gara, che consentono di assicurare un prezzo di acquisto più basso rispetto ai meccanismi di rimborso previsti dal canale della distribuzione in regime di convenzione e provvedono alla distribuzione attraverso due diversi canali: direttamente, da parte delle strutture sanitarie, e per conto delle ASL, da parte delle farmacie convenzionate.

La distribuzione diretta da parte delle strutture sanitarie comprende i farmaci dispensati per il primo ciclo di terapia, in dimissione da ricovero o a seguito di visite specialistiche ambulatoriali o a pazienti presi in carico. Questa modalità di dispensazione assume valenza di tutela clinica del paziente, di garanzia della continuità terapeutica tra ospedale e territorio, nonché di controllo dell'appropriatezza dell'utilizzo dei farmaci. Rientra in questa modalità di distribuzione anche la fornitura che le ASL assicurano alle strutture territoriali [Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), Servizi per le Tossicodipendenze (SerT), Istituti penitenziari] e all'assistenza domiciliare. La distribuzione per conto dell'ASL è effettuata dalle farmacie convenzionate, sulla base di specifici accordi con l'ASL, ed è destinata agli assistiti affetti da patologie croniche, che richiedono un'assistenza farmaceutica continua.

I principali obiettivi della distribuzione diretta e per conto dei medicinali possono essere così sintetizzati:

- garantire la continuità assistenziale, mediante la creazione di un'area terapeutica fra la terapia intensiva (ospedale) e la cronicità (medicina territoriale);

Tabella 6.2. Spesa per l'acquisto di medicinali destinati alla distribuzione diretta per area geografica – Tutti i tipi di medicinali (Anni 2012-2013)

Distribuzione diretta e per conto	Spesa rilevata		Incremento 2013 su 2012
	2012	2013	
Nord	2.323.738.132,93	2.307.448.774,06	-0,70%
Centro	1.140.253.949,79	1.134.215.972,28	-0,53%
Sud e Isole	1.398.187.179,20	1.783.640.065,69	27,57%
Totale	4.862.179.261,93	5.225.304.812,04	7,47%

Fonte: Ministero della salute – Tracciabilità del farmaco – Distribuzione diretta dei medicinali, situazione al 28 marzo 2014.

- monitorare l'appropriatezza di utilizzo di determinati medicinali;
- agevolare l'accesso ai medicinali da parte di specifiche categorie di pazienti;
- salvaguardare la gestione finanziaria del sistema sanitario nazionale.

I medicinali oggetto della rilevazione sono quelli autorizzati in Italia e dotati di un codice di AIC, i gas medicinali, le formulazioni magistrali, le formule officinali e i medicinali esteri non autorizzati all'immissione in commercio in Italia e utilizzati ai sensi del decreto del Ministro della salute 11 febbraio 1997. Per le preparazioni magistrali e le formule officinali, nonché per i farmaci esteri, per i quali non esistono anagrafi di riferimento, le Regioni Liguria ed Emilia Romagna curano le anagrafiche condivise a livello nazionale e pubblicate sul sito internet del Ministero della salute.

Il flusso informativo per la distribuzione diretta e per conto dei medicinali distribuiti tramite le strutture sanitarie è stato quindi attivato con il duplice obiettivo di monitorare le confezioni di medicinali e la relativa spesa. Nella *Tabella 6.2*, con riferimento agli anni 2012-2013, è riportata la spesa rilevata con il flusso della distribuzione diretta per area geografica.

L'incremento registrato è dovuto alla maggiore copertura della rilevazione.

Il monitoraggio delle confezioni in distribuzione diretta e per conto completa una parte della tracciabilità del farmaco relativa alla distribuzione finale, consentendo quindi di aggiungere un importante contributo informativo al monitoraggio dei medicinali lungo la filiera distributiva finale e permettendo, inoltre, di monitorare la prestazione farmaceutica con riferimento alla struttura e al paziente cui è stata dispensata.

6.3.2. I consumi ospedalieri dei medicinali

Il quadro dell'assistenza farmaceutica in Italia si completa, in termini di conoscenza omogenea del fenomeno sul territorio nazionale, attraverso il monitoraggio dei medicinali destinati alla somministrazione interna da parte delle strutture sanitarie direttamente gestite dal SSN, e quindi:

- i medicinali destinati alla somministrazione interna, consegnati dalle farmacie ospedaliere a reparti, ambulatori, laboratori e altro tipo di strutture territoriali;
- i medicinali destinati alla somministrazione interna, consegnati dalle farmacie distrettuali a laboratori, ambulatori e altro tipo di strutture territoriali.

L'intesa Stato-Regioni del 5 ottobre 2006 ha previsto, tra l'altro, la rilevazione dei dati relativi al monitoraggio della spesa farmaceutica ospedaliera nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) e l'art. 5, comma 1, del decreto legge 1° ottobre 2007, n. 159, convertito dalla legge 29 novembre 2007, n. 222, ha previsto la trasmissione dei dati da parte delle Regioni. Il decreto del Ministro della salute febbraio 2009, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 2009, ha istituito la banca dati per la raccolta dei dati, su base mensile, dei consumi di medicinali in ambito ospedaliero.

La rilevazione dei consumi in ambito ospedaliero, che riguarda quantità e costi ed è stata avviata dal 2010, si applica ai medicinali autorizzati in Italia e dotati di un codice di AIC, i gas medicinali, le formulazioni magistrali, le formule officinali e i medicinali esteri non autorizzati all'immissione in commercio in Ita-

Tabella 6.3. Spesa per l'acquisto di medicinali destinati ai consumi ospedalieri per area geografica – Tutti i tipi di medicinali (Anni 2012-2013)

Consumi ospedalieri	Spesa rilevata		Incremento 2013 su 2012
	2012	2013	
Nord	1.280.755.381,80	1.278.861.021,84	-0,15%
Centro	514.223.167,47	659.617.877,28	28,27%
Sud e Isole	850.050.350,69	873.690.168,68	2,78%
Totale	2.645.028.899,97	2.812.169.067,81	6,32%

Fonte: Ministero della salute – Tracciabilità del farmaco – Consumi ospedalieri dei medicinali, situazione al 28 marzo 2014.

lia e utilizzati ai sensi del decreto del Ministro della salute 11 febbraio 1997.

Nella *Tabella 6.3*, con riferimento agli anni 2012-2013, è riportata la spesa farmaceutica rilevata con il flusso dei consumi ospedalieri per area geografica.

L'incremento registrato è dovuto alla maggiore copertura della rilevazione.

Il monitoraggio delle confezioni destinate ai consumi ospedalieri completa una parte della tracciabilità del farmaco relativa alla distribuzione finale, consentendo quindi di aggiungere un importante contributo informativo al monitoraggio dei medicinali lungo la filiera distributiva finale e permettendo, inoltre, di monitorare le prestazioni farmaceutiche erogate in regime di ricovero e ambulatoriale presso tutte le strutture pubbliche del SSN.

6.3.3. Governo della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera

I dati della Banca Dati Centrale, unitamente a quelli del flusso OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali), contribuiscono al governo della spesa farmaceutica sia territoriale sia ospedaliera.

La spesa farmaceutica territoriale viene regolata attraverso l'applicazione del sistema dei budget aziendale definiti sulla base del valore soglia del tetto riferito al finanziamento programmato dallo Stato. In caso di superamento del tetto di spesa complessivo a livello nazionale, i singoli soggetti della filiera (aziende produttrici, grossisti e farmacie) sono tenuti a ripianare il 100% dello sfondamento in proporzione alle rispettive quote di superamento del budget loro attribuito a inizio anno.

La spesa farmaceutica territoriale è data dalla somma della spesa farmaceutica per l'erogazione di medicinali attraverso le farmacie pubbliche e private al netto degli sconti a beneficio del SSN, a cui si aggiunge il ticket a carico del cittadino e la spesa per l'erogazione di medicinali di fascia A in distribuzione diretta da parte delle strutture sanitarie pubbliche o per loro conto attraverso le farmacie territoriali. La spesa farmaceutica convenzionata viene calcolata partendo dal valore delle confezioni espresso in prezzo al pubblico, da cui viene detratto lo sconto proporzionale al prezzo dei farmaci a carico delle farmacie e delle ulteriori trattenute di legge, ovvero, in particolare, dell'aliquota dell'1,82% (aggiuntiva rispetto agli sconti per fasce di prezzo e "parallela" a quella dell'1,83% posta a carico delle industrie) e dell'aliquota dello 0,64%, relativa al cosiddetto *payback* posto a carico delle farmacie stesse. Alcune aliquote sono state modificate e incrementate nel corso del 2012 in applicazione delle norme introdotte dalla *Spending Review* (legge n. 135/2012).

La spesa per la distribuzione diretta è data dal costo sostenuto per la dispensazione di medicinali agli assistiti, per la somministrazione presso il proprio domicilio di medicinali erogati attraverso le strutture ospedaliere e i presidi delle ASL. La distribuzione diretta trova attuazione anche a fronte di specifici accordi con le farmacie territoriali pubbliche e private (in tal caso si parla di distribuzione "in nome e per conto").

I dati utilizzati per l'elaborazione della spesa farmaceutica convenzionata e del ticket sono forniti e certificati dall'OsMed, sulla base dei dati mensili trasmessi all'AIFA dalle farmacie pubbliche e private. L'AIFA produce i dati dell'OsMed attraverso una procedura di espan-

sione dei dati relativi alle ricette consegnate dai pazienti alle farmacie distribuite sul territorio nazionale, volta a ricostruire il 3,0% della spesa non rilevata e mancante al valore contabilizzato nell'ambito delle Distinte Riepilogative Contabili dai farmacisti e trasmesse aggregate su base regionale dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNaS) all'AIFA.

I dati della spesa per la distribuzione diretta sono trasmessi da ogni struttura sanitaria pubblica attraverso il flusso informativo istituito ai sensi del DM del Ministro della salute 31 luglio 2007, relativo ai farmaci classificati in ogni fascia di rimborsabilità, inclusi quelli derivanti dall'erogazione in nome e per conto. Per le Regioni che non inviano i dati, viene attribuita una spesa per distribuzione diretta pari al 40,0% della spesa complessiva per l'assistenza farmaceutica non convenzionata (spesa farmaceutica pubblica a esclusione della farmaceutica convenzionata).

La normativa emergente dal 2013 prevede che le somme differenziali pagate dal paziente per l'acquisizione di un farmaco che ha un prezzo superiore a quello di un medicinale equivalente uguale per composizione e forma farmaceutica non saranno considerate ai fini del rispetto del tetto di spesa.

Infine, la spesa farmaceutica territoriale viene calcolata al netto del *payback* del 5,0% (di cui alla deliberazione AIFA n. 26 del 27 settembre 2006) e di quanto attribuito a ripiano degli sfondamenti dei tetti per singolo prodotto, frutto della contrattazione tra aziende e AIFA. Il governo della spesa farmaceutica ospedaliera è stato modificato in modo rilevante dal decreto legge n. 95/2012, convertito con la legge n. 135/2012, rispetto a quanto previsto dalla legge n. 222/2007. La legge n. 222/2007, infatti, prevedeva che il superamento del valore di riferimento del 2,4% sul Fondo Sanitario Nazionale (FSN) della spesa farmaceutica ospe-

daliera rimanesse interamente di competenza delle Regioni, che dovevano compensare il disavanzo attraverso la riduzione di altre voci di spesa del bilancio regionale o l'incremento della tassazione.

Con la normativa emergente, il legislatore ha previsto la compartecipazione delle aziende farmaceutiche al 50,0% dell'eventuale sfondamento a livello nazionale del tetto incrementato al 3,5% sul FSN. Tale evoluzione ha dovuto prevedere, di conseguenza, l'introduzione dei budget aziendali anche sul versante della spesa farmaceutica ospedaliera, nonché una più dettagliata definizione della stessa. La nuova normativa ha dovuto pertanto qualificare le componenti della spesa farmaceutica delle strutture sanitarie che sono escluse dalla verifica del rispetto del tetto in quanto rientrano nell'esclusiva responsabilità di governo delle Regioni (i medicinali di classe C e C-bis, le preparazioni magistrali e officinali effettuate nelle farmacie ospedaliere, i medicinali esteri e i plasmaderivati frutto della lavorazione del plasma regionale), oppure perché sono soggette a meccanismi di finanziamento specifici (vaccini).

La legge n. 135/2012 ha dovuto individuare anche i flussi rilevanti ai fini del monitoraggio della spesa farmaceutica ospedaliera.

L'accuratezza nel monitoraggio dei consumi e l'implementazione di procedure di controllo della qualità dei dati costituiscono un esempio di buona pratica nel campo della certificazione e qualità delle informazioni statistiche in sanità. A riprova di quanto detto, basti dire che le difformità tra le varie fonti informative in ambito farmaceutico sono decisamente limitate, nonché in ulteriore progressivo miglioramento.

Bibliografia essenziale

Agenzia Italiana del Farmaco – OsMed. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto nazionale 2012

6.4. Registri dei farmaci

I Registri dei farmaci dell'AIFA costituiscono un insieme di strumenti di sostegno e controllo della realtà della pratica clinica italiana

in continua implementazione, rappresentando uno degli asset specifici dell'innovatività nell'azione regolatoria che l'AIFA persegue

come parte fondante della propria mission istituzionale.

Lo scopo principale dei Registri AIFA rimane la verifica dell'appropriatezza prescrittiva, dopo l'autorizzazione di un medicinale per una specifica indicazione terapeutica oppure per indicazioni terapeutiche approvate dall'AIFA a carico del SSN, che si basano su evidenze di studi clinici con esito favorevole almeno di fase 2 in mancanza di altre valide alternative terapeutiche nelle more della legge n. 648/1996. L'esigenza del contesto regolatorio è prioritaria nel caso di medicinali di recente autorizzazione, il cui rapporto beneficio-rischio, per quanto positivo, non è del tutto definito, o potrebbe sensibilmente cambiare in funzione delle sue modalità d'impiego; oppure nel caso di autorizzazione di un'estensione dell'indicazione terapeutica di un medicinale già commercializzato, al fine di garantire che l'uso sia strettamente conforme alla nuova indicazione. La maggior parte dei medicinali inseriti nei Registri AIFA è proveniente da un'autorizzazione centralizzata (spesso accelerata e/o condizionata), soprattutto farmaci biologici, talvolta orfani e/o ad alto costo per il SSN.

In questo scenario, la possibilità di progettare

dei Registri in grado di registrare le modifiche di indicatori specifici di predittività della risposta al trattamento (biomarker), delimitando in modo più efficiente la sottopopolazione target che ottiene il massimo beneficio dal medicinale, ottimizza i processi di rimborsabilità del medicinale stesso. Il processo regolatorio svolto nell'ambito delle Commissioni AIFA [Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e Comitato Prezzi e Rimborso (CPR)] porta a definire in modo integrato le diverse implicazioni cliniche, scientifiche ed economiche connesse al processo dell'autorizzazione del medicinale. Successivamente, all'Unità Registri per il monitoraggio protocolli dei farmaci viene conferito il mandato di costruire e collaudare la singola scheda di monitoraggio, a cui poi avranno accesso tutti gli operatori sanitari coinvolti attraverso una modalità *web based*, finalizzata a garantire non solo l'appropriatezza prescrittiva, ma anche l'applicabilità degli accordi negoziali di rimborsabilità condizionata (ove presente) tra l'AIFA e le singole aziende farmaceutiche, ovvero i *Managed Entry Agreements* (MEA) come *Payment by result*, *Success fee*, *Risk sharing* o *Cost sharing* (Tabella 6.4 e Figura 6.1).

Tabella 6.4. Medicinali sottoposti a monitoraggio AIFA e tipologie dei registri

ID	Principio attivo	Data della determinazione AIFA	Data dell'inizio del monitoraggio	Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio	Managed Entry Agreements
1	Brentuximab vedotin	23 ottobre 2012	1 novembre 2012	Linfoma anaplastico a grandi cellule (648/96)	SMR + PbR
2	Brentuximab vedotin	23 ottobre 2012	1 novembre 2012	Linfoma di Hodgkin CD30+ (648/96)	SMR + PbR
3	Everolimus	27 maggio 2010	25 giugno 2010	Carcinoma renale	SMR + PbR
4	Everolimus	26 novembre 2012	21 dicembre 2012	Tumore neuroendocrino di origine pancreatico	SMR + PbR
5	Everolimus	17 giugno 2013	21 luglio 2013	Carcinoma mammario	SMR + PbR
6	Permetrexed	2 aprile 2009	4 maggio 2009	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	SMR
7	Ofatumumab	6 maggio 2011	14 giugno 2011	Leucemia linfocitica cronica	SMR + CS
8	Nelarabine	19 maggio 2008	5 giugno 2008	Leucemia linfoblastica acuta T-cell	SMR
9	Nelarabine	19 maggio 2008	5 giugno 2008	Linfoma linfoblastico T-cell	SMR
10	Bevacizumab	17 giugno 2008	9 luglio 2008	Carcinoma renale	SMR + CS + capping
11	Bevacizumab	17 giugno 2008	9 luglio 2008	Carcinoma polmonare a piccole cellule	SMR + CS + capping
12	Bevacizumab	17 giugno 2008	9 luglio 2008	Carcinoma mammario	SMR + CS + capping
13	Bevacizumab	26 settembre 2005	11 ottobre 2005	Carcinoma del colon-retto	SMR + CS + capping

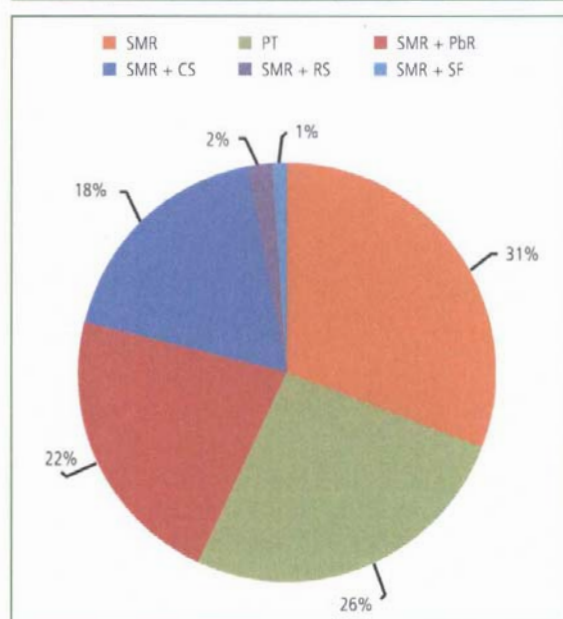
14	Belimumab	6 febbraio 2013	9 marzo 2013	Lupus eritematoso sistemico	SMR
15	Exenatide a rilascio	30 novembre 2013	1 dicembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
16	Exenatide	20 novembre 2013	21 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
17	Vandetanib	10 giugno 2013	13 giugno 2013	Carcinoma midollare della tiroide	SMR + CS
18	Certolizumab	29 settembre 2010	30 ottobre 2010	Artrite reumatoide	SMR
19	Roflumilast	20 luglio 2011	20 agosto 2011	Broncopneumopatia cronica ostruttiva grave	PT
20	Sitagliptin/metformina	29 novembre 2013	30 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
21	Idursulfase	4 marzo 2011	9 aprile 2011	Sindrome di Hunter	SMR
22	Cetuximab	22 settembre 2008	2 ottobre 2008	Carcinoma del colon-retto	SMR + RS
23	Cetuximab	24 novembre 2010	24 dicembre 2010	Carcinoma testa-collo	SMR + PbR
24	Pirfenidone	29 maggio 2013	29 giugno 2013	Fibrosi polmonare idiopatica	SMR + SF
25	Vildagliptin/metformina	19 novembre 2013	20 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
26	Vildagliptin	19 novembre 2013	20 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
27	Fingolimod	8 novembre 2011	7 dicembre 2011	Sclerosi multipla	PT
28	Eribulin mesylate	5 dicembre 2011	5 gennaio 2012	Carcinoma mammario	SMR + PbR
29	Trastuzumab	14 dicembre 2010	14 gennaio 2011	Carcinoma gastrico	SMR + PbR
30	Adalimumab	20 novembre 2013	21 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
31	Ponatinib	16 settembre 2013	22 settembre 2013	Leucemia mieloide cronica Ph+. Leucemia acuta linfocitica Ph+ alla mutazione T315I (648/96)	SMR
32	Canakinumab	8 ottobre 2010	3 novembre 2010	Sindrome periodica associata alla criopirina	SMR
33	Telaprevir	26 novembre 2012	25 dicembre 2012	Epatite C cronica	PT
34	Telaprevir	16 settembre 2013	22 settembre 2013	Epatite C cronica nei pazienti trapiantati (648/96)	PT
35	Interferone gamma-1b	3 aprile 2012	6 maggio 2012	Riduzione della frequenza di infezioni gravi nei pazienti affetti da osteopetrosi grave maligna	SMR
36	Gefitinib	11 maggio 2010	11 giugno 2010	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	SMR + PbR
37	Vildagliptin	18 novembre 2013	19 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
38	Sitagliptin	18 novembre 2013	19 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
39	Sitagliptin/metformina	2 dicembre 2013	3 dicembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
40	Vinorelbina	14 dicembre 2010	13 gennaio 2011	Carcinoma del tratto uroteliale	SMR + PbR
41	Cabazitaxel	25 novembre 2011	22 dicembre 2011	Carcinoma prostatico	SMR
42	Linagliptin/metformina	18 novembre 2013	19 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
43	Saxagliptin/metformina	3 dicembre 2013	4 dicembre 2013	Diabete mellito di tipo 3	PT
44	Sapropterina	8 giugno 2009	23 luglio 2009	Iperfenilalaninemia	SMR
45	Ranibizumab	4 dicembre 2008	2 gennaio 2009	Degenerazione maculare essudativa correlata all'età	SMR + PbR
46	Ranibizumab	26 novembre 2012	21 dicembre 2012	Diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico	SMR + PbR
47	Ranibizumab	26 novembre 2012	21 dicembre 2012	Diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario a occlusione venosa retinica	SMR + PbR
48	Lixisenatide	28 novembre 2013	29 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
49	Rituximab	3 ottobre 2009	5 ottobre 2009	Linfoma non Hodgkin	SMR

50	Rituximab	3 ottobre 2009	5 ottobre 2009	Linfoma non Hodgkin [CD20+ CHOP qualunque istologia prima linea o di salvataggio (648/96)]	SMR
51	Pegaptanib	4 dicembre 2008	1 gennaio 2009	Degenerazione maculare essudativa correlata all'età	SMR + PbR
52	Mifamurtide	9 dicembre 2010	5 gennaio 2011	Osteosarcoma	SMR
53	Idebenone	27 aprile 2009	24 maggio 2009	Miocardiotopia nei pazienti affetti da atassia di Friedreich (648/96)	SMR
54	Plerixafor	14 novembre 2011	9 dicembre 2011	Mieloma multiplo, linfomi	SMR + PbR
55	Sorafenib	9 novembre 2006	23 novembre 2006	Carcinoma renale	SMR + CS
56	Sorafenib	17 giugno 2008	9 luglio 2008	Epatocarcinoma	SMR + PbR
57	Romiplostim	6 agosto 2010	14 settembre 2010	Trombocitopenia purpurea immune cronica (idiopatica)	SMR
58	Saxagliptin	21 novembre 2013	22 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
59	Nitisinone	18 giugno 2012	21 luglio 2012	Tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1)	SMR
60	Dabigatran	20 maggio 2013	16 giugno 2013	Prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico nel FANV	PT
61	Denosumab	8 agosto 2011	10 settembre 2011	Osteoporosi	PT
62	Catumaxomab	25 maggio 2011	25 giugno 2011	Ascite maligna	SMR + CS
63	Lenalidomide	14 febbraio 2008	14 marzo 2008	Mieloma multiplo	SMR
64	Lenalidomide	31 ottobre 2008	26 novembre 2008	Sindrome mielodisplastica 5q-	SMR
65	Lenalidomide	18 maggio 2011	24 maggio 2011	Linfoma mantellare (648/96)	SMR
66	Lenalidomide	18 maggio 2011	24 maggio 2011	Linfomi diffusi a cellule grandi B (648/96)	SMR
67	Lenalidomide	18 maggio 2011	24 maggio 2011	Amiloidosi (648/96)	SMR
68	Eltrombopag	2 febbraio 2011	8 marzo 2011	Trombocitopenia purpurea immune cronica (idiopatica)	SMR
69	Tocilizumab	2 marzo 2010	3 aprile 2010	Artrite reumatoide	SMR
70	Tocilizumab	20 giugno 2013	21 giugno 2013	Artrite giovanile poliarticolare idiopatica	SMR
71	Due estratti della Cannabis sativa L., corrispondenti a 27 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo e a 25 mg di cannabidiolo	9 aprile 2013	1 maggio 2013	Spasticità nella sclerosi multipla	SMR + CS
72	Golimumab	4 agosto 2010	14 settembre 2010	Artrite psoriasica	SMR
73	Dasatinib	16 maggio 2007	9 giugno 2007	Leucemia linfoblastica acuta Ph+	SMR + CS
74	Dasatinib	16 maggio 2007	9 giugno 2007	Leucemia mieloide cronica	SMR + CS
75	Dasatinib	16 maggio 2007	9 giugno 2007	Leucemia mieloide cronica in fase blastica linfoide	SMR + CS
76	Dasatinib	14 novembre 2011	7 dicembre 2011	LMC con cromosoma Ph+ in fase cronica, di nuova diagnosi	SMR + CS
77	Sunitinib	17 settembre 2007	4 ottobre 2007	Carcinoma renale	SMR + CS
78	Erlotinib	24 luglio 2006	28 luglio 2006	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	SMR + CS
79	Erlotinib	16 aprile 2013	22 maggio 2013	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	SMR + CS
80	Nilotinib	30 luglio 2008	8 agosto 2008	Leucemia mieloide cronica, cromosoma Ph+ (fase cronica e accelerata)	SMR + PbR
81	Nilotinib	8 novembre 2011	7 dicembre 2011	Leucemia mieloide cronica di nuova diagnosi cromosoma Ph+ (fase cronica)	SMR + CS

82	Sitagliptin	2 dicembre 2013	3 dicembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
83	Talidomide	4 marzo 2009	9 aprile 2009	Mieloma multiplo	SMR
84	Talidomide	18 maggio 2011	24 maggio 2011	Mieloma multiplo (648/96)	SMR
85	Talidomide	18 maggio 2011	24 maggio 2011	Mieloma multiplo in schema VTD (648/96)	SMR
86	Talidomide	18 maggio 2011	24 maggio 2011	Amiloidosi (648/96)	SMR
87	Alitretionin	23 aprile 2010	28 maggio 2010	Eczema grave cronico delle mani	SMR
88	Temsirolimus	22 settembre 2008	7 ottobre 2008	Carcinoma renale	SMR + PbR
89	Temsirolimus	29 luglio 2011	25 agosto 2011	Linfoma mantellare	SMR + CS
90	Linagliptin	20 novembre 2013	21 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
91	Retigabina	21 gennaio 2013	6 febbraio 2013	Epilessia	PT
92	Natalizumab	7 dicembre 2006	17 dicembre 2006	Sclerosi multipla	SMR
93	Lapatinib	28 aprile 2009	17 dicembre 2006	Carcinoma mammario	SMR + PbR
94	Panitumumab	17 dicembre 2008	17 dicembre 2006	Carcinoma del colon-retto	SMR + RS
95	Bortezomib	8 giugno 2009	23 luglio 2009	Mieloma multiplo	SMR + CS
96	Bortezomib	8 giugno 2009	23 luglio 2009	Mieloma multiplo	SMR
97	Bortezomib	18 maggio 2011	24 maggio 2011	Amiloidosi (648/96)	SMR
98	Bortezomib	8 giugno 2009	23 luglio 2009	Mieloma multiplo (648/96)	SMR
99	Sitagliptin/metformina	28 novembre 2013	29 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
100	Liraglutide	2 dicembre 2013	3 dicembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
101	Boceprevir	26 novembre 2012	25 dicembre 2012	Epatite cronica C	PT
102	Boceprevir	16 settembre 2013	22 settembre 2013	Epatite cronica C nei pazienti trapiantati (648/96)	PT
103	Azacitidina	18 ottobre 2010	17 novembre 2010	Sindrome mielodisplastica	SMR + CS
104	Azacitidina	18 ottobre 2010	17 novembre 2010	Leucemia mieloide acuta	SMR + CS
105	Azacitidina	18 ottobre 2010	17 novembre 2010	Leucemia mielomonocitica cronica	SMR + CS
106	Pazopanib	28 aprile 2011	21 maggio 2011	Carcinoma renale	SMR + PbR
107	Pazopanib	19 giugno 2013	21 luglio 2013	Tumori dei sarcomi molli	SMR + CS
108	Crizotinib	25 marzo 2013	24 aprile 2013	Carcinoma polmonare a piccole cellule (648/96)	SMR
109	Rivaroxaban	2 agosto 2013	13 settembre 2013	Prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico nella fibrillazione atriale non valvolare	PT
110	Rivaroxaban	2 agosto 2013	13 settembre 2013	Trombosi venosa profonda dell'embolia polmonare	PT
111	Sitagliptin	3 dicembre 2013	4 dicembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
112	Denosumab	21 febbraio 2013	28 marzo 2013	Metastasi ossea	SMR
113	Collagenasi	12 febbraio 2013	14 marzo 2013	Contrattura di Dupuytren	SMR + PbR
114	Vildagliptin	18 novembre 2013	19 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
115	Ipilimumab	6 febbraio 2013	9 marzo 2013	Melanoma	SMR + PbR
116	Trabectedina	15 gennaio 2009	11 febbraio 2009	Sarcoma dei tessuti molli	SMR + PbR
117	Trabectedina	21 marzo 2011	13 aprile 2011	Carcinoma ovarico	SMR + PbR
118	Vemurafenib	20 maggio 2013	19 giugno 2013	Melanoma	SMR + PbR
119	Ibritumomab tiuxetan	13 giugno 2005	19 giugno 2005	Linfoma non Hodgkin CD20+ follicolare B-cell	SMR
120	Vildagliptin/ metformina	19 novembre 2013	20 novembre 2013	Diabete mellito di tipo 2	PT
121	Abiraterone	7 marzo 2013	6 aprile 2013	Carcinoma della prostata	SMR + PbR

CS, cost sharing; PbR, payment by result; PT, piano terapeutico; RS, risk sharing; SF, success fee; SMR, standard monitoring registry.

Figura 6.1. Accordi negoziati.



In proposito, l'AIFA è l'unica Agenzia regolatoria al mondo ad aver previsto uno strumento come questo, nelle fasi precoci di accesso al mercato di un medicinale e di contrattazione del prezzo con le aziende farmaceutiche. Su questo versante, l'AIFA cerca di coniugare in modo efficiente all'interno del proprio percorso di *Health Technology Assessment* (HTA) la valutazione del rischio-beneficio di un medicinale con quella del rapporto costo-efficacia. L'accordo negoziale con le aziende farmaceutiche, di volta in volta, può basarsi su diversi modelli di rimborsabilità condizionata:

- *cost sharing* (CS): prevede uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, così come individuati dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto;
- *risk sharing* (RS): rispetto al precedente, lo sconto si applica esclusivamente ai *non responders*;
- *payment by result* (PbR): estende le modalità del RS, prevedendo un rimborso totale da parte dell'azienda farmaceutica su tutti i *non responders* (100% su tutti i fallimenti terapeutici);
- *success fee* (SF): si basa sul concetto del PbR, ma al contrario, in quanto prevede un rimborso totale da parte dell'Azienda ospedaliera (AO) su tutti i *responders*

(100% su tutti i successi terapeutici) all'azienda farmaceutica.

I Registri AIFA, ai sensi dell'art. 15, comma 6, lettera c e comma 10, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito in legge, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, entrano ufficialmente a far parte del Sistema Informativo del SSN.

I Registri di Monitoraggio sono inclusi, dal 1° gennaio 2013, nella fase attuativa del nuovo sistema informativo pensato dall'Agenzia per rendere possibile la totale integrazione di tutti i sistemi presenti in AIFA attraverso la realizzazione di un *Knowledge Management System* che consentirà di raggiungere l'efficienza ottimale di tutti i processi. Ciò ha portato al trasferimento in toto di tutti i Registri nella nuova piattaforma web (aggiornamento al 31 dicembre 2013 nelle Figure 6.2 e 6.3). La loro nuova architettura trasversale, modulare e flessibile consente di condurre analisi più significative e garantire una migliore qualità della registrazione dei dati e, contestualmente, un minore impegno da parte degli utenti.

Le schede dei nuovi Registri presentano alcune caratteristiche importanti:

- anagrafica unica del paziente;
- eleggibilità standardizzata per la stessa indicazione terapeutica;
- controlli di congruenza intra- e inter-scheda sui criteri di inclusione (eleggibilità e prescrizione) e sui parametri di proseguimento della terapia (rivalutazione e follow-up);
- controlli automatici e dinamici sulle posologie dei trattamenti e dose/die e dose totale calcolati in automatico;
- sistemi di sicurezza per garantire la tutela della privacy;
- informativa al medico di eventuali interazione tra i farmaci in caso di trattamenti concomitanti e monitorati tramite i Registri.

Le tipologie dei Registri AIFA (vedi Tabella 6.4) sono due: Registri standard con o senza MEA (*standard monitoring registry*, SMR) e Piani terapeutici (PT). Questi ultimi, in particolare nel corso del 2013, presentano un alto numero di trattamenti, evidenziando così in maniera spiccata la responsabilità delle singole Regioni nel processo dell'individuazione

Figura 6.2. Trattamenti per Registro.

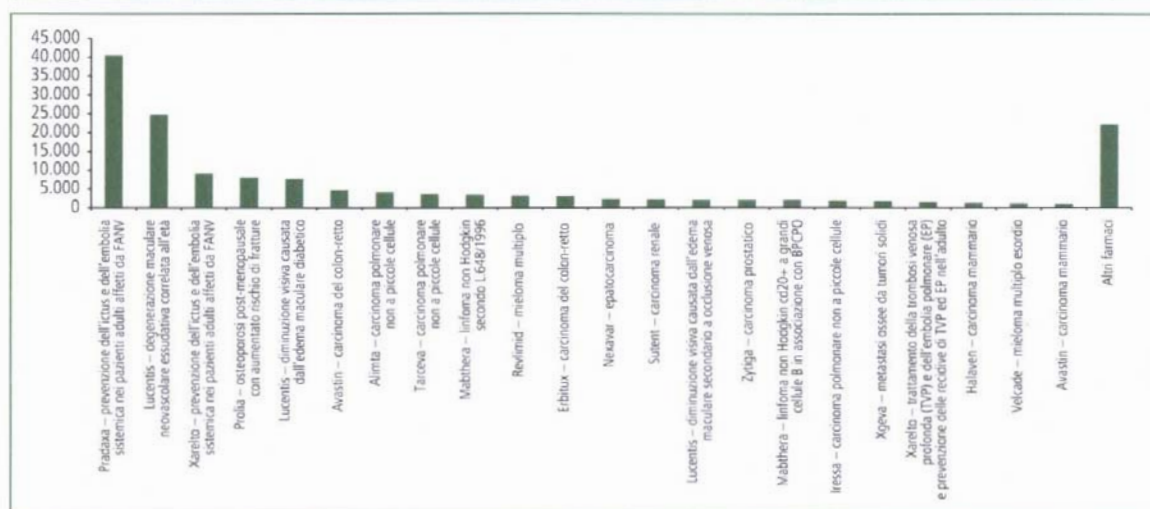
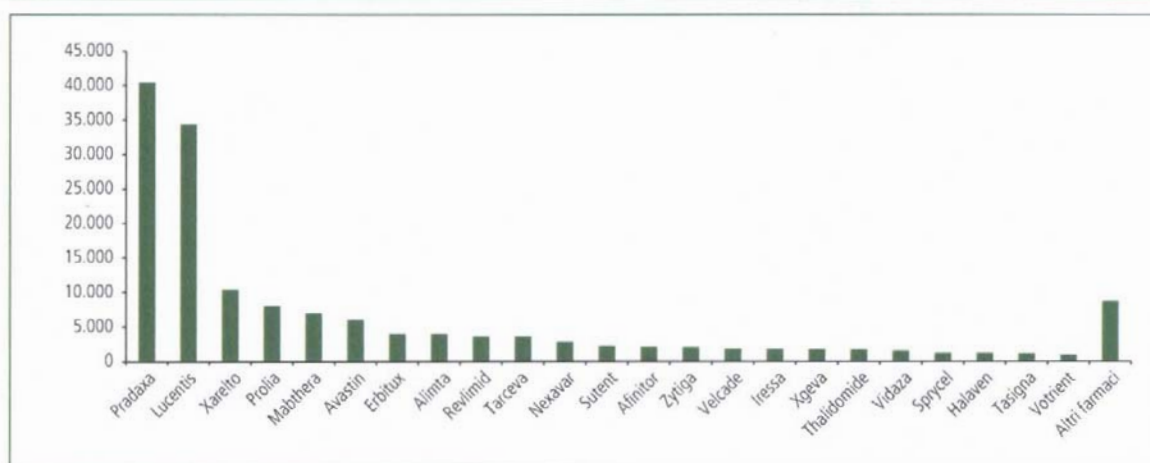


Figura 6.3. Trattamenti per farmaco.



dei centri prescrittori per i medicinali soggetti a monitoraggio AIFA tramite i PT *web based* (sono circa 60.000 trattamenti nei PT nei confronti di circa 94.000 SMR) [Figura 6.4]. Per la prima volta l'AIFA ha contribuito attivamente all'istituzione della Rete dei referenti regionali e di quella dei direttori sanitari (apicali e di presidio). Queste, insieme agli altri protagonisti dei Registri AIFA – medici e farmacisti –, entrano a far parte dell'importante e delicato processo regolatorio di post-marketing sotto la vigilanza dell'Agenzia, con l'obiettivo di ottimizzare la prescrizione dei nuovi medicinali (vedi Figura 6.4).

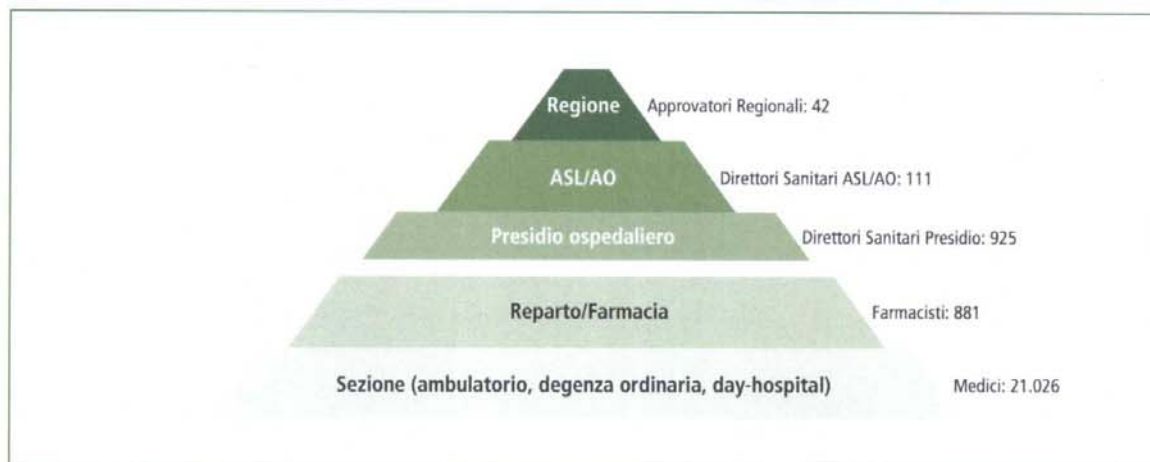
Per questo motivo, alla nuova piattaforma web sono state aggiunte nuove funzionalità *ad hoc*, le quali, nello specifico, fanno riferi-

mento ai due nuovi processi di abilitazione:

- **abilitazione utenza:** consiste nell'autorizzare i singoli utilizzatori dei Registri seguendo un ordine gerarchico. Quindi, a partire dall'alto, il referente regionale abilita il direttore sanitario apicale (DSA), quest'ultimo abilita il direttore sanitario di presidio (DSP) e infine il DSP abilita il medico e/o farmacista della propria struttura di appartenenza;
- **abilitazione registro:** consiste nell'abilitare, da parte dei referenti regionali, le Strutture sanitarie e i Reparti per la prescrizione del singolo medicinale sottoposto a monitoraggio AIFA.

È evidente che la corretta funzione della struttura piramidale, e quindi la somma delle

Figura 6.4. Piani terapeutici.



Codice Regione	Regione	Medici abilitati	Medici in attesa di approvazione (medici-tuple)	Medici abilitati da DS/App. regionali	Farmacisti abilitati	DS ASL/AO abilitati	DS ASL/AO in attesa di approvazione	DS abilitati	DS in attesa di approvazione	DS ASL/AO acceduti	DS acceduti	APP. regionali acceduti
10	Piemonte	1.307	377	198	44	9	0	58	4	5	54	4
20	Valle d'Aosta	91	3	9	1	0	0	1	1	0	1	2
30	Lombardia	2.956	582	665	95	39	2	149	7	35	134	3
41	PA di Bolzano	257	2	70	6	1	0	9	1	1	9	1
42	PA di Trento	113	24	16	9	0	0	0	2	0	0	1
50	Veneto	1.056	299	209	46	24	0	37	25	20	26	2
60	Friuli Venezia Giulia	574	51	130	28	9	0	18	4	7	13	1
70	Liguria	621	71	134	31	1	0	22	7	1	14	2
80	Emilia Romagna	513	174	36	57	12	0	57	10	6	44	2
90	Toscana	1.171	157	238	53	18	0	31	16	10	25	2
100	Umbria	297	32	42	11	2	0	2	1	2	2	1
110	Marche	560	153	79	19	0	0	31	1	0	28	1
120	Lazio	2.226	343	449	90	5	0	101	16	5	91	3
130	Abruzzo	467	89	111	13	1	0	20	2	1	14	1
140	Molise	88	39	11	4	1	0	3	0	0	3	1
150	Campania	1.287	345	261	66	3	3	62	10	2	51	2
160	Puglia	1.324	266	250	60	5	1	80	16	2	70	4
170	Basilicata	190	24	50	10	2	0	8	5	1	8	3
180	Calabria	418	218	0	13	6	0	4	8	3	1	2
190	Sicilia	1.118	367	188	57	5	0	89	1	4	64	3
200	Sardegna	721	55	107	25	0	0	0	6	0	0	1
Totale		17.355	3.671	3.253	738	143	6	782	143	105	652	42

due abilitazioni sopra descritte, è fondamentale ai fini dell'operatività dell'utente finale e cioè il medico o il farmacista. Si tratta di un passaggio importante, richiesto e concordato con le Regioni, che permetterà nei prossimi anni una programmazione su base qualitativa delle strutture e dei centri abilitati, nella direzione di una migliore e più efficace verifica dell'appropriatezza prescrittiva e della spesa farmaceutica.

Bibliografia essenziale

Garattini L, Casadei G. Risk sharing agreements: what lessons from Italy? *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27: 169-72

Nijsten T, Wakkee M. Psocare: Italy shows the way in postmarketing studies. *Dermatology* 2008; 217: 362-4

Thomas M, Francis A, Gustaf B, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan drugs: A comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 198

Xoxi E, Murri G. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2012 OsMED Unità Registri per il monitoraggio protocolli dei farmaci. Capitolo 2.3 Registri di monitoraggio dei farmaci

Xoxi E, Tomino C, De Nigro L, Pani L. The Italian post-marketing registries. *Pharmaceutical Programming*, 2012; 5: 57-60

6.5. L'assistenza farmaceutica

Una delle maggiori sfide per la sostenibilità dei sistemi sanitari è garantire ai propri assistiti l'accesso alle nuove terapie, in un equilibrio tra la richiesta del riconoscimento, anche in termini economici, dell'innovatività dei prodotti da parte delle aziende farmaceutiche e la pressione verso una più immediata disponibilità di ogni nuova promessa terapeutica da parte dei pazienti.

Negli anni recenti sono state raggiunte importanti conquiste nel campo della medicina, con particolare riferimento alle scienze biomediche, ma questo non si è accompagnato a un analogo trasferimento nella pratica clinica di terapie innovative. Se da un lato le risorse economiche investite nella ricerca e sviluppo di nuovi farmaci sono in continuo aumento, dall'altro il numero dei medicinali innovativi approvati rimane costante se non in declino. Il fenomeno diventa ancora più rilevante se si estende l'analisi valutando quanti medicinali, che hanno ottenuto l'AIC dagli enti regolatori, raggiungono effettivamente il mercato e vi rimangono per un tempo sufficientemente lungo a garantire almeno il ritorno dell'investimento.

Oltre ai fattori epidemiologici, esistono altri livelli di analisi, che consentono di chiarire le necessità attuali legate alla sostenibilità dei sistemi assistenziali e al continuo aumento del

costo delle nuove terapie. Tra questi, il rapporto tra i progressi nelle conoscenze scientifiche e la scarsa capacità di influire sui meccanismi d'azione delle principali patologie e delle relative cause scatenanti, il rapporto tra l'aspettativa di cura dell'individuo e la realtà assistenziale e il rapporto tra la scienza regolatoria e la valorizzazione in termini economici dell'innovazione.

Le Agenzie regolatorie devono garantire che il beneficio prodotto da un farmaco superi il relativo rischio d'insorgenza di eventi avversi; tuttavia, il confronto di un medicinale con l'uso nella pratica clinica ha dimostrato che la sua efficacia potrebbe rivelarsi diversa da quella attesa. Il fallimento può indistintamente riferirsi a un'efficacia inferiore di quella dimostrata o a un'incidenza di effetti avversi severi maggiore di quella prospettata.

Il significato di accesso al mercato e il concetto di *time-to-market* per un nuovo farmaco sono significativamente cambiati. L'AIC, ovvero l'approvazione ricevuta dall'Agenzia regolatoria, viene quasi privata del suo significato tanto per l'industria quanto per i pazienti se non si accompagna alla decisione circa la rimborsabilità del prodotto da parte dei sistemi sanitari e assistenziali. I farmaci soggetti a prescrizione necessitano, per poter accedere al mercato, del parere positivo alla