



ISPOR
Italy-Rome Chapter

PREZZO E RIMBORSO IN CASO DI ESTENSIONE DI INDICAZIONI

Rapporto per ISPOR Italy Rome Chapter



ISPOR

Italy-Rome Chapter

PREZZO E RIMBORSO IN CASO DI ESTENSIONE DI INDICAZIONI

Rapporto per ISPOR Italy Rome Chapter

II

- Mario Calandriello (MSD),
- Eugenio Di Brino (Università Cattolica),
- Carlotta Galeone (Università degli Studi di Milano, Bicocca),
- Adrian Hegenbarth, Lavinia Narici, Francesca Patarnello (Astrazeneca),
- Claudio Jommi (Università del Piemonte Orientale),
- Francesco Saverio Mennini (Università degli Studi di Roma 'Tor Vergata'),
- Stefania Pulimeno (Teva),
- Elvio Rossini e Chiara Lucchetti (MA Provider)
- Marco Ratti e Luca Polastri (Kyowa Kirin)
- Riccardo Samele e Luigi Zarrelli (GlaxoSmithKline).

Il gruppo è stato coordinato da Claudio Jommi (Università del Piemonte Orientale).

Si ringrazia Mirella Mastrantonio (3P Solutions) per il supporto nella gestione del questionario per la Survey ISPOR Italy Rome Chapter e tutti i *responder* alla Survey. Si ringrazia l'ISPOR Italy Rome Chapter e, in particolare, Pier Luigi Canonico e Andrea Marcellusi, per avere dato al gruppo di lavoro l'opportunità di lavorare sul tema oggetto del presente report.

INDICE

1. Premessa	3
2. Le evidenze di letteratura e la situazione nei principali Paesi Europei	6
3. Gli effetti delle estensioni di indicazioni in Italia	13
Obiettivi	13
Fonti dei dati e metodo	14
Risultati	16
<i>Le analisi descrittive</i>	<i>16</i>
<i>Le analisi di correlazione</i>	<i>18</i>
4. Proposta di approccio strutturato per l'applicazione del “blended price”	32
Obiettivi	32
Fase 1: Valutazione di impatto dei volumi incrementali di utilizzo del farmaco	33
Fase 2: Ponderazione per il valore del farmaco	34
Discussione	35
5. I risultati della Survey su ISPOR Italy Rome Chapter	37
Obiettivi e metodi	37
Risultati	37
6. Conclusioni	46
Acronimi	48
Allegato 1: Questionario utilizzato nella Survey su ISPOR Italy Rome Chapter	50

1

PREMESSA



1. PREMESSA

(a cura di Claudio Jommi)

Il presente rapporto analizza il tema della regolazione del prezzo di un farmaco, in occasione di estensione delle sue indicazioni terapeutiche. Si tratta di un tema rilevante in quanto la versatilità dei farmaci è aumentata nel tempo e sono sempre più numerosi i casi di estensione di indicazione.

Su tale tema insistono tre problematiche: l'opportunità di differenziare le condizioni di accesso (essenzialmente, ma non solo, prezzo e rimborso), in relazione al valore che il farmaco ha per ogni indicazione; l'opportunità, avvertita soprattutto dai pagatori, di ridurre i prezzi (o aumentare gli sconti) per effetto dell'incremento della popolazione *target*, ovvero l'applicazione di una logica di *trade-off* tra volumi e prezzi; l'impatto che la rinegoziazione dei prezzi ha sul mercato relativo alle indicazioni già approvate.

Il rapporto è diviso in quattro sezioni.

Nella prima sezione vengono sintetizzati i dati di letteratura sul tema, con aggiornamento a ottobre 2022. Da tale analisi emerge come:

1. non esistano al momento evidenze sull'effetto in Italia delle estensioni di indicazioni sul processo ed esito negoziale di Prezzo e Rimborso (P&R);
2. prevalga a livello internazionale, ed anche in Italia negli ultimi anni, un approccio di tipo *blended price*, ovvero di prezzo unico come media 'ponderata' dei prezzi per indicazione, rispetto ad un approccio di *Indication-Based-Pricing* (IBP), ovvero di prezzo pubblico unico e sconti e/o *Managed Entry Agreement* (MEA) per indicazione;
3. questa scelta abbia prodotto una riflessione limitata su:
 - A. quali siano vantaggi e svantaggi dei due modelli e quale la prospettiva di diversi interlocutori sul tema (imprese, soggetti istituzionali, ricercatori ed esperti in materia di accesso al mercato);
 - B. come i diversi modelli adottati a livello internazionale siano complessi da gestire al lancio di nuove indicazioni da parte delle imprese;
 - C. come rendere operativo e riproducibile un approccio *blended price*, supposto che questo sia il modello a tendere anche per il futuro.

Scopo del presente progetto, realizzato da un gruppo di iscritti ad ISPOR Italy Rome Chapter che hanno espresso interesse per il tema oggetto di analisi, è di rispondere ai gap informativi di cui ai punti 1, 3A e 3C. La terza sezione è dedicata ad un'analisi retrospettiva degli effetti delle estensioni di indicazioni sul processo ed esito della negoziazione di P&R in Italia (gap 1). Un modello operativo di *blended price* viene discusso nella quarta sezione (gap 3.c).

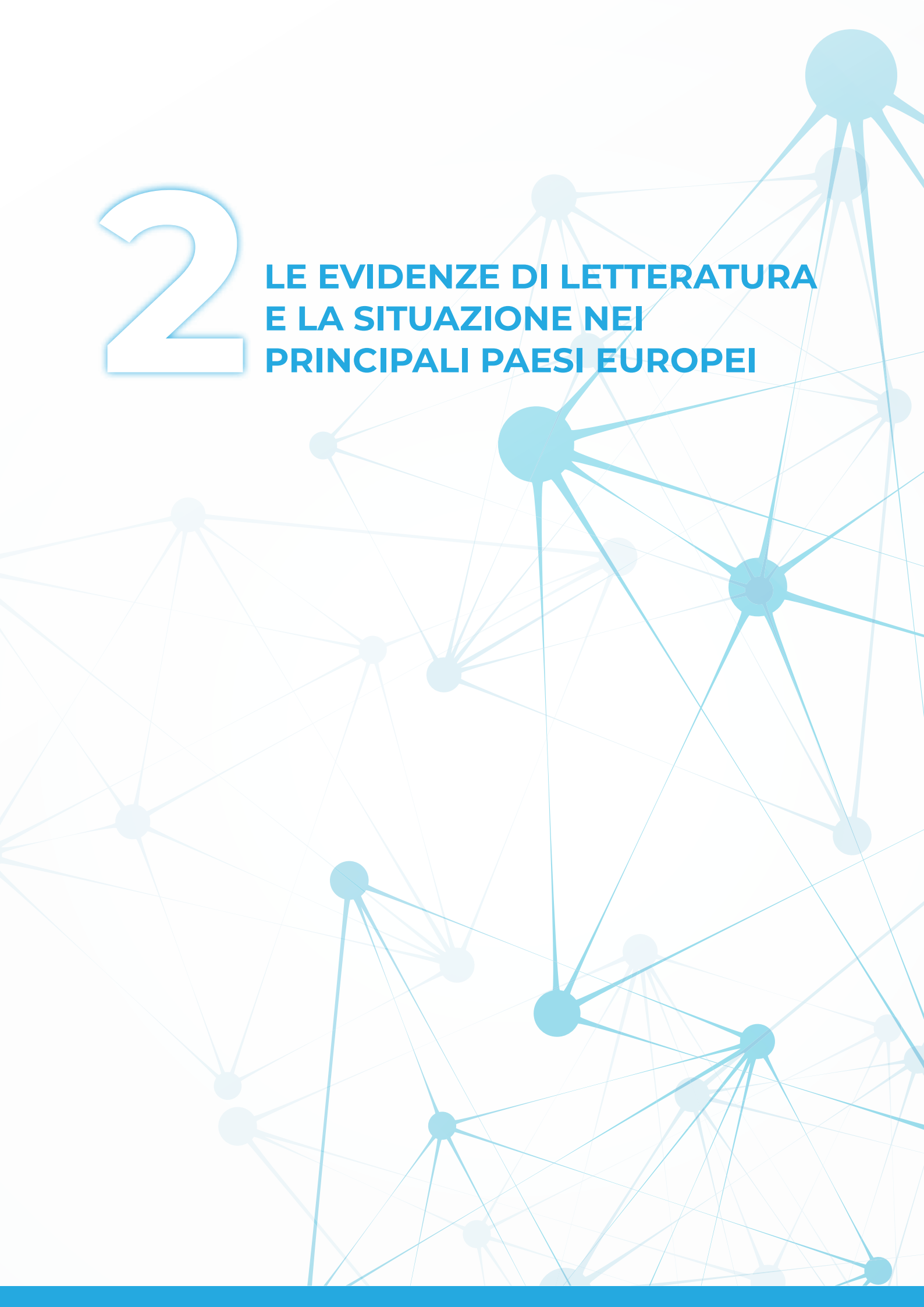
L'ultima sezione illustra i risultati di una *survey* effettuata sui soci di ISPOR Italy Rome Chapter che include rappresentanti delle imprese, della ricerca e consulenza in materia di accesso al mercato, e delle istituzioni (gap 3.a-b).

Una sintesi dei risultati della survey sono stati recentemente pubblicati sulla rivista GRHTA¹. Lo sviluppo delle evidenze di cui alla terza sezione sono state sottomesse ad una rivista *peer-reviewed*.

1. Di Brino E, Jommi C. Price and reimbursement of medicines when new indications are approved: the results of a survey on ISPOR Italy Rome Chapter members. GRHTA, 10(1):40-5 (<https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/2562>)

2

LE EVIDENZE DI LETTERATURA E LA SITUAZIONE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI



2. LE EVIDENZE DI LETTERATURA E LA SITUAZIONE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

(a cura di Claudio Jommi, Mario Calandriello, Luca Polastri, Stefania Pulimeno, Marco Ratti e Francesco Saverio Mennini)

Il presente paragrafo analizza le evidenze di letteratura sui temi della valutazione e negoziazione di P&R in caso di estensione di indicazione terapeutica e le modalità di gestione di P&R per estensione di indicazione nei principali Paesi Europei. I contributi si sono concentrati (i) sui principali modelli esistenti (diverso *brand* per indicazione, IBP – ovvero stesso prezzo nominale e diverso prezzo effettivo attraverso sconti / accordi di rimborso condizionato differenziati per indicazione, *blended price*); (ii) sulla loro diffusione a livello internazionale, che evidenzia una decisa prevalenza del modello *blended price*, anche per la scarsa presenza di sistemi traccianti l'uso di un farmaco in diverse indicazioni, e (iii) sulla loro valutazione critica da parte di *panel* di esperti. Sono stati però recentemente pubblicati dati sul posizionamento delle nuove indicazioni rispetto a quello già approvate in termini di “valore” e valutazioni di impatto sui prezzi. Non ci sono attualmente evidenze per l'Italia e per gli effetti sui prezzi effettivi di cessione.

La letteratura ha analizzato i modelli presenti nella pratica regolatoria / negoziale², rappresentati da:

- *brand* (e conseguente prezzo) differenziato per indicazione (modello “*brand*”);
- prezzo unico e sconti e/o MEA differenziati per indicazione (modello “prezzo effettivo differente per indicazione” o “*Indication-Based-Pricing*” – “IBP”);
- prezzo unico come media “ponderata” dei prezzi per indicazione (modello “*blended price*”).

Sono piuttosto limitate le evidenze empiriche sugli effetti di tali differenti modelli. Le evidenze qui riportate si riferiscono ai paper pubblicati ad ottobre 2022.

Recentemente è stato pubblicato un *Expert Consensus Report* dall'Office of Health Economics³. In tale documento, considerando le (scarse) evidenze di letteratura e le opinioni di esperti, si è in generale raccomandato un approccio flessibile alla negoziazione dei prezzi in caso di estensione di indicazione e che riconosca comunque il valore del farmaco per l'indicazione approvata. Questo produrrebbe un più rapido e diffuso accesso dei pazienti ai farmaci e incentiverebbe lo sviluppo di soluzioni terapeutiche innovative.

Ad un'analogha conclusione è giunta una recente revisione sistematica di letteratura sulle evidenze di impatto di IBP⁴.

2. Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Segú-Tolsa JL e Trapero-Bertran M. Price Models for Multi-indication Drugs: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020 Feb;18(1):47-56.

3. Cole A, Neri M, Cookson G. Payment Models for Multi-Indication Therapies (<https://www.ohe.org/publications/payment-models-multi-indication-therapies>, data ultimo accesso 27 luglio 2022).

4. Preckler V, Espín J. The Role of Indication-Based Pricing in Future Pricing and Reimbursement Policies: A Systematic Review 2022. *Value Health*, 25(4):666-675.

Il *paper*, oltre a ribadire la scarsità di evidenze empiriche di impatto, sottolinea come un approccio IBP abbia il vantaggio:

- di rendere coerente il prezzo con il valore del farmaco nell'indicazione specifica in cui è utilizzato;
- di dare segnali alle imprese sul riconoscimento del valore, indirizzandole ad investire per produrre valore ed ottimizzando quindi gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S);
- di favorire l'accesso dei pazienti ai trattamenti.

L'approccio IBP richiede però la presenza di sistemi adeguati di raccolta dati (*in primis* di tracciatura dell'utilizzo dei farmaci per indicazione) e può generare, a seconda della complessità degli accordi per indicazione, un carico amministrativo importante.

La stessa revisione sistematica evidenzia come l'approccio *blended price* risulti quello più utilizzato a livello internazionale, seguito da IBP, basato in gran parte su sconti confidenziali differenziati per indicazione e come il modello *brand* sia poco diffuso, anche se formalmente possibile in tutti e cinque i principali Paesi Europei. Il *paper* cita l'Italia come esempio di approccio IBP, approccio esistente anche in Inghilterra e Scozia, con sconti differenziati per indicazione in relazione al posizionamento del Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia rispetto ai valori-soglia previsti, Australia e Canada.

Un terzo *paper* ha recentemente analizzato le evidenze sulle nuove indicazioni (100) approvate tra il 2009 ed il 2019 di 25 farmaci oncologici, nonché la rimborsabilità e l'impatto sui prezzi in sette paesi (Australia, Canada, Francia, Germania, Inghilterra, Scozia e USA⁵). L'analisi evidenzia come le nuove indicazioni presentano (i) un impatto incrementale sulla salute minore (espresso come differenziale, rispetto alle eventuali alternative terapeutiche, di sopravvivenza e *Quality Adjusted Life Years saved* – QALYs); (ii) un *target* di popolazione più ampio; (iii) una maggiore frequenza di raccomandazioni negative o restrittive sul rimborso e di accordi di rimborso condizionato. Lo stesso studio mostra come i prezzi pubblici (non sono disponibili i prezzi effettivi di cessione) evidenziano una riduzione in Francia e Germania e un aumento negli Stati Uniti a seguito dell'estensione di indicazione.

Come sopra specificato, prevale a livello internazionale, il modello *blended price* (prezzo/sconto unico) su IBP. Ciò è probabilmente motivato dalla maggiore facilità di applicazione di tale approccio. Nell'ambito del modello IBP è maggiore la frequenza di sconti per indicazione rispetto a MEA più complessi, motivato da un generale ripensamento critico dei MEA soprattutto *outcome-based*.

La letteratura sui MEA è ormai molto vasta. Esistono diversi contributi che hanno classificato tali accordi, a partire dalla distinzione tra accordi *financial-based* (quali accordi prezzo/volume, tetti di spesa, accordi di condivisione dei costi) e *outcome-based* (quali i *Coverage with Evidence Development* – CED, in cui l'esito viene misurato sulla popolazione trattata con rivalutazione delle condizioni di accesso in tempi contrattualmente definiti sulla base di una raccolta strutturata di dati di esito, ed i *Performance-Linked-Reimbursement* -PLR, che prevedono il pagamento condizionato dalla risposta di ogni singolo paziente, quali i *pay-*

5. Michaeli DT, Mills M, Kanavos P. Value and Price of Multi-indication Cancer Drugs in the USA, Germany, France, England, Canada, Australia, and Scotland. *Appl Health Econ Health Policy* 2022, 20(5):757-768.

ment-by-result e i *paymemt-at-result* italiani⁶).

La valutazione critica degli accordi *outcome-based*, sistematizzata in un contributo di Antonanzas e colleghi⁷, riguarda il presunto *burden* amministrativo⁸ e la percezione che tali accordi vengano stipulati più per obiettivi di sostenibilità che per effettiva volontà di raccogliere dati *real-life* finalizzati a ridurre l'incertezza sul profilo di efficacia al lancio del nuovo prodotto / della nuova indicazione⁹. Nei paesi in cui i MEA *outcome-based* hanno assunto la struttura di accordi di CED, è stata poi segnalata la difficoltà di ridurre i prezzi e/o escludere dalla rimborsabilità i farmaci con evidenze *post marketing* non soddisfacenti (problemi di *enforcement*).¹⁰

Due recenti *paper*, partendo da tali valutazioni critiche, hanno suggerito dei modelli che possono, almeno parzialmente, superare le problematicità degli accordi *outcome-based*, salvaguardando il loro obiettivo, che è quello di condivisione del rischio di impatto non favorevole dei farmaci e di raccolta di dati *real-world*.¹¹

D'altra parte con un approccio *blended*, come già evidenziato da Preckler e Espín³, si rinuncia a determinare un prezzo effettivo sulla base del valore presunto del farmaco per indicazione. Inoltre, si pondera artificialmente il valore per indicazione con il numero di pazienti in trattamento (logica di impatto sul *budget*). Peraltro, mentre per le indicazioni già approvate la popolazione *target* è nota, per la nuova indicazione i pazienti in trattamento vengono stimati sulla base delle quote di mercato presunte. L'approccio *blended* si basa poi di fatto su una rinegoziazione dei prezzi o degli sconti. Nel caso di prezzi o sconti trasparenti, questo comporterebbe un rischio di mancato lancio dell'estensione di indicazione nei paesi caratterizzati da politiche di *pricing* ispirate in prevalenza a logiche finanziarie e sarebbe, quindi, complesso da applicare¹².

Il contesto italiano è attualmente caratterizzato:

- dalla necessità per le imprese di sottomettere un dossier completo per la negoziazione di P&R: l'estensione di indicazione è equiparata ad un nuovo farmaco lanciato sul mercato;

6. Morel T, Arickx F, Befrits G, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;24;8:198. Carlson JJ, Chen S, Garrison LP Jr 2017. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *Pharmacoeconomics* 35, 1063–1072. Jommi C. Managed Entry Agreements and High Cost Medicines (European Perspective), in Zaheer-Ud-Din Babar (ed.). *Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals*, Springer, London, 2018. Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. OECD Health Working Papers, No. 115, OECD Publishing, Paris (<https://www.oecd.org/health/health-systems/pharma-managed-entry-agreements.htm>, ultimo accesso, Lugkuo 2022).

7. Antonanzas F, Juárez-Castelló C, Lorente R, Rodríguez-Ibeas R. The Use of Risk-Sharing Contracts in Healthcare: Theoretical and Empirical Assessments. *Pharmacoeconomics* 2019;37(12):1469-1483.

8. Garattini L, Curto A, van de Vooren K. Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? *Eur J Health Econ.* 2015;16(1):1-3.

9. Andersson E, Svensson J, Persson U, Lindgren P. Risk sharing in managed entry agreements-A review of the Swedish experience. *Health Policy* 2020;124(4):404-410.

10. Makady A, van Veelen A, de Boer A, et al. Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. *Health Policy* 2019; 123(3):267-274. Neyt M, Gerkens S, San Miguel L, et al. An evaluation of managed entry agreements in Belgium: A system with threats and (high) potential if properly applied. *Health Policy* 2020;124(9):959-964.

11. Whittal A, Jommi C, De Pouvourville G, et al. Facilitating More Efficient Negotiations for Innovative Therapies: A Value-Based Negotiation Framework. *Int J Technol Assess Health Care* 2022;38(1):e43. Xoxi E, Rumi F, Kanavos P, et al. A Proposal for Value-Based Managed Entry Agreements in an Environment of Technological Change and Economic Challenge for Publicly Funded Healthcare Systems. *Front Med Technol.* 2022;4:888404.

12. Riccaboni M, Swoboda T, Van Dyck W. Pharmaceutical net price transparency across European markets: Insights from a multi-agent simulation model. *Health Policy* 2022;126(6):534-540.

- da una tradizione storica di uso di sconti differenziati/MEA per indicazione approvata, grazie anche alla possibilità di tracciare l'uso dei farmaci per indicazione attraverso i registri farmacia, tradizione già evidenziata da Preckler e Espín¹³;
- dalla più recente prevalenza di un approccio *blended price* sullo sconto, ovvero di rinegoziazione dello sconto (confidenziale) per tutte le indicazioni approvate; non è noto quale sia il driver di tale rinegoziazione, ma la Survey, di cui alla Sezione 5, indica come l'incremento della popolazione *target* (e del fatturato di impresa) sia di fatto il parametro più rilevante;
- dall'applicazione, anche se non sistematica, dell'aumento dello sconto per effetto dell'estensione della popolazione *target* (*trade-off* prezzi/volumi).

Di recente pubblicazione è un Documento di Discussione prodotto da un gruppo di lavoro italiano. È emersa una sostanziale preferenza per l'uso di sconti e MEA come strumenti di gestione di prezzi differenti per indicazione rispetto al modello *blended price*, per le motivazioni già specificate: il modello IBP produce una maggiore aderenza del prezzo al valore per indicazione; evita il rischio di mancato lancio per la nuova indicazione, generato da una riduzione complessiva dei prezzi effettivi per tutte le indicazioni; non richiede che venga individuato un sistema di ponderazione che spesso fa riferimento alla dimensione della popolazione *target*, che è stimata per la nuova indicazione¹³.

Negli altri principali Paesi Europei, pur in presenza di modelli di P&R diversi, per domini di valore considerati, sistemi di aggregazione dei domini di valore e relazione tra valore e prezzo, ruolo della valutazione economica nell'informare il pricing, uso di sconti/MEA, modalità e processi negoziali,¹⁴ esiste una chiara prevalenza di modelli di tipo *blended price*, motivata, tra altri aspetti, dall'assenza di una tracciatura sistematica dei dati consumo dei farmaci per indicazione.

Dalle evidenze riportate dalla letteratura emerge in particolare che:

- in Francia, la rinegoziazione dei prezzi si basa in linea di principio sull'aumento della popolazione *target* e sul valore terapeutico aggiunto della nuova indicazione. Il sistema francese fa ampio utilizzo di accordi prezzo / volume e, con minore frequenza, di sconti confidenziali. Tali accordi vengono normalmente aggiornati in occasione di un'estensione di indicazione, a partire da una ipotesi di *target* di incremento di spesa. I pesi utilizzati per calcolare un prezzo medio ponderato riflettono la stima della popolazione *target*, anche se il *driver* effettivo della negoziazione è la dimensione del *target* di spesa cui si adattano le stime sulla popolazione ed il costo unitario trattamento;
- in Germania, in occasione di un'estensione di indicazione, viene rinegoziato lo sconto sul prezzo nell'ambito del sistema Amnog. I *driver* della rinegoziazione sono, analogamente alla Francia, l'aumento della popolazione *target* ed il valore terapeutico aggiunto nella nuova indicazione, con una ponderazione tra indicazioni in funzione della popolazione *target*. La negoziazione del valore per indicazione è molto specifica e, se vi fosse un sistema di tracciatura dell'uso dei farmaci per indicazione, il modello tedesco potrebbe accogliere un approccio di IBP. Data comunque la presenza di un *target* di spesa e la valutazione punta-

13. Pani L, Cicchetti A, De Luca A et al. Pricing for multi-indication medicines: a discussion with Italian experts. *Pharmadvance* 2022 (http://www.pharmadvances.com/wp-content/uploads/2022/03/Pani-Racagni_PhAdv-1.pdf, data ultimo accesso luglio 2022).

14. Jommi C. Innovation and Drugs Price and Reimbursement: A Comparison between Italy and the other Major EU Countries. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2015;2(3).

le del valore per indicazione, l'entità effettiva dello sconto aggiuntivo dipende fortemente dalle stime della popolazione per le diverse indicazioni;

- in UK (nello specifico Inghilterra e Scozia) la rimborsabilità dipende dal profilo di costo-efficacia dei farmaci per indicazione, con un range di valore-soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia aumentato in caso di *end of life treatment* e patologia severa, e l'applicazione di valori-soglia ancor più elevati per farmaci per patologie ultra-rare. In linea di principio il sistema sarebbe orientato ad un approccio di IBP, con sconti ed altri accordi commerciali stipulati per indicazione e che riflettono il posizionamento rispetto ai valori-soglia sul rapporto incrementale di costo-efficacia. Di fatto, non essendovi un sistema di tracciatura dell'uso di un farmaco per indicazione, viene applicato un *blended price*, attraverso un aggiornamento dello sconto confidenziale sulla base del profilo di costo-efficacia nella nuova indicazione, eventualmente integrato con MEA collegati all'inserimento del farmaco/indicazione nel *Cancer Drugs Fund*. Il sistema mostra tuttora criticità in caso di applicazione ad indicazioni ultra-rare, essendo di fatto i valori-soglia in caso di estensione di indicazione applicati alla prevalenza cumulata delle indicazioni. Ciò può generare la perdita dei benefici generati da un'indicazione ultra-rara;
- il sistema spagnolo è fortemente orientato ad un approccio di *budget impact*, con una rinegoziazione essenzialmente basata sull'aumento della popolazione *target*, l'uso sistematico di sconti ed una ponderazione basata sulla dimensione della popolazione. Vengono tuttavia citate alcune limitate esperienze regionali di MEA *outcome-based* implementate a partire dalla negoziazione di prezzo già conclusa a livello nazionale. Inoltre, la nascita del sistema Valtermed (abbastanza simile al sistema dei Registri AIFA), ha consentito la nascita di MEA anche a livello nazionale. Non è chiaro però quanto questo modificherà l'approccio negoziale e se e come le esperienze regionali verranno mantenute o soppiantate da iniziative nazionali.

3

GLI EFFETTI DELLE ESTENSIONI DI INDICAZIONI IN ITALIA

1



3. GLI EFFETTI DELLE ESTENSIONI DI INDICAZIONI IN ITALIA

(a cura di Elvio Rossini, Carlotta Galeone, Chiara Lucchetti e Claudio Jommi)

La presente sezione analizza i tempi di gestione dell'approvazione, valutazione ai fini dell'accesso e negoziazione di P&R in Italia per le estensioni di indicazioni di farmaci avvenute tra gennaio 2013 e marzo 2022 (44 estensioni e 8 ulteriori estensioni). Viene inoltre effettuata un'analisi degli effetti di tale estensione sugli sconti già negoziati al momento dell'ingresso sul mercato della prima indicazione. Da tale analisi emerge come (i) non ci sono differenze particolarmente rilevanti nei tempi complessivi di approvazione, valutazione e negoziazione di P&R per le estensioni di indicazioni rispetto alla prima indicazione approvata; (ii) la durata della valutazione della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e negoziazione con il Comitato Prezzi-Rimborso (CPR) risulta rispettivamente inferiore e superiore in caso di estensione rispetto alla prima indicazione approvata; (iii) l'incremento dello sconto a seguito di negoziazione di indicazioni è pari in media al 13%; (iv) tale incremento risulta inferiore in presenza di un accordo di rimborso condizionato ed è tanto maggiore quanto minore è l'entità dello sconto in prima indicazione ed il *ranking* complessivo di valore rispetto alla richiesta, se effettuata, di innovatività; (v) si osserva infine un aumento del tempo dell'incremento dello sconto, che, vista l'adozione sempre più frequente di un approccio *blended*, viene applicato a tutte le indicazioni.

12

Obiettivi

Scopo della presente analisi è valutare l'impatto della estensione di indicazione su processo ed esito della valutazione e negoziazione di P&R in Italia. Nello specifico, sono stati analizzati gli effetti su (i) tempistiche del processo di valutazione e negoziazione di P&R ed (ii) esito sui prezzi effettivi di cessione e sulle altre condizioni di accesso (MEA, Registri).

Con riferimento ai tempi di valutazione e negoziazione, l'obiettivo è di:

- analizzare le tempistiche di valutazione e negoziazione di P&R per le nuove indicazioni approvate dalla *European Medicines Agency* (EMA), complessive e per singole fasi (STEP);
- confrontare le tempistiche osservate per le procedure di estensione, con le procedure per l'ottenimento della rimborsabilità della prima indicazione;
- analizzare se, complessivamente, tali procedure stiano progressivamente aumentando o diminuendo di durata;
- analizzare gli eventuali fattori predittivi dei tempi di valutazione e negoziazione.

Rispetto ai prezzi ed altre condizioni di accesso, si sono analizzati:

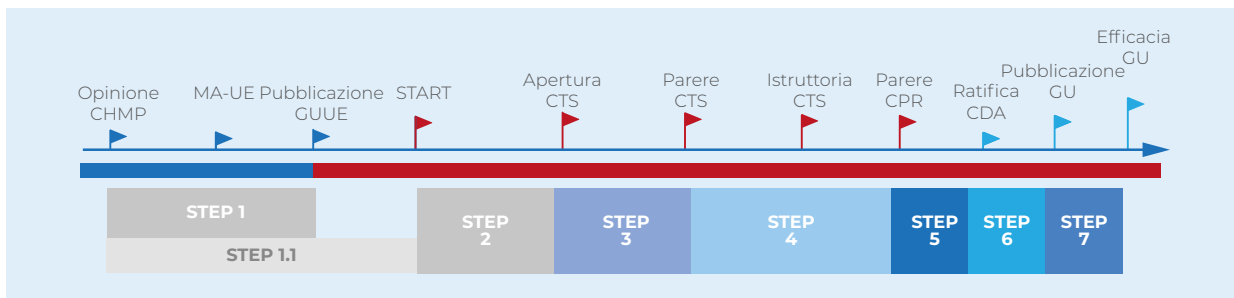
- l'evoluzione degli sconti negoziati dalla prima indicazione alle estensioni di indicazione;
- il trend di utilizzo dei MEA in sede di estensione di indicazione;
- gli eventuali fattori predittivi dell'incremento degli sconti.

Sono state effettuate anche analisi di correlazione tra gli aspetti sopra evidenziati, ovvero tra sconti negoziati, tempistiche di valutazione e negoziazione di P&R, strategie negoziali (ad

esempio, MEA), caratteristiche del medicinale/indicazione: designazione orfana, indicazione per malattia rara, innovatività e score ottenuti nelle tre dimensioni (bisogno insoddisfatto, valore terapeutico aggiunto, qualità delle prove).

Gli STEP sono illustrati nella **Figura 1**.

Figura 1 ● STEP del processo di valutazione e negoziazione di P&R



Legenda

- **STEP 1:** ha inizio con il parere del *Committee for Human Medicinal Product* (CHMP) e termina con la pubblicazione della *Marketing Authorization* in Gazzetta Ufficiale Europea (GUUE); questo step indica la tempistica amministrativa di EMA per l'ufficializzazione dell'estensione di indicazione terapeutica.
 - **STEP 1.1:** ha inizio dal parere del CHMP fino alla data di START (qualora questa sia reperibile in Gazzetta Ufficiale – GU¹⁵), cioè la data in cui l'azienda ha sottoposto la domanda di P&R per estensione di indicazione alla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
- **STEP 2:** ha inizio dal momento di START (qualora questa sia reperibile in GU), fino all'apertura della procedura in sede CTS; ciò dà un'idea delle tempistiche che intercorrono dalla presentazione della domanda da parte dell'azienda fino alla presa in carico della pratica da parte della CTS.
- **STEP 3:** ha inizio dalla data di apertura della CTS fino alla data che corrisponde all'ultimo parere della CTS; questo step tiene conto del tempo che la suddetta commissione impiega per fornire un parere scientifico sulla possibile rimborsabilità della nuova indicazione.
- **STEP 4:** ha inizio dall'ultimo parere CTS fino alla data dell'ultimo parere CPR; questa tempistica indica il tempo necessario per concludere l'accordo negoziale con il CPR (non essendoci una data formalizzata di "presa in carico" da parte di CPR, la tempistica include i tempi "frizionali" tra valutazione CTS e avvio procedura negoziale in senso stretto).
- **STEP 5:** ha inizio alla data dell'ultimo parere CPR e termina con la ratifica da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA.
- **STEP 6:** indica i giorni intercorrenti tra la delibera di ratifica del CdA e la pubblicazione della determina AIFA in GU.

Come sopra specificato, uno sviluppo della presente analisi è stato sottomesso a rivista *peer-reviewed*.

15. Se l'informazione non è disponibile in GU, il dato non è stato registrato. Si osserva che il numero di record per gli STEP 1.1, STEP 2 e STEP 2-6 è minore rispetto agli altri STEP. Gli STEP sopra elencati non possono essere calcolati se non è disponibile la data di START.

Fonti dei dati e metodo

L'analisi sui tempi ed i prezzi ha riguardato i medicinali:

- approvati in EMA per la 1° indicazione nel periodo compreso tra gennaio 2013 e marzo 2022: sono state considerate solo approvazioni
 - tramite procedura centralizzata,
 - la cui estensione di indicazione è stata pubblicata in GU nel periodo compreso tra gennaio 2015 e marzo 2022.

I farmaci / indicazioni sono stati categorizzati in:

- farmaci/indicazioni Orfani / non Orfani¹⁶;
- farmaci/indicazioni per il trattamento di Malattie Rare / non Rare¹⁷;
- farmaci/indicazioni Oncologici/Immunomodulatori (ATC: L01) / altri;
- farmaci/indicazioni Innovativi (innovatività piena / condizionata) / non Innovativi;
- farmaci/indicazioni negoziati con un MEA / senza MEA;
- farmaci/indicazioni che richiedono l'utilizzo di un Registro di Monitoraggio / non inseriti in alcun Registro di Monitoraggio;
- farmaci/indicazioni in classe A, A/PHT, H.

La categorizzazione sopra riportata, nonché descritta in **Tabella 1**, si riferisce esclusivamente agli attributi della nuova indicazione. Le nuove indicazioni sono state confrontate con le procedure di 1° indicazione per lo stesso medicinale; non è detto, dunque, che la prima indicazione appartenga alla stessa classe dell'estensione di indicazione. A titolo esemplificativo, una nuova indicazione innovativa è stata confrontata con la prima indicazione che potrebbe anche non aver ottenuto l'innovatività.

Il primo step è stata la creazione di un database, alimentato da dati pubblici, utilizzando diverse fonti:

- le tempistiche di valutazione a livello centrale (EMA) sono state reperite utilizzando lo *European Public Assessment Report* (EPAR) e la Gazzetta Ufficiale Europea (EUR-Lex);
- le tempistiche di valutazione e negoziazione di P&R in Italia e i Prezzi ex-Factory (PEX) dei medicinali sono stati reperiti sulla GU Italiana e sugli Esiti della CTS e CPR, pubblicati periodicamente da AIFA;
- l'informazione riguardante l'applicazione del *payback* sul secondo sconto obbligatorio del 5%, da sottrarre al PEX (Determina AIFA 26 del 27.09.2006), è stata reperita confrontando il PEX riportato in GU con il PEX riportato nelle liste farmaci in classe A/H, aggiornate periodicamente sul sito AIFA;
- gli sconti sono stati calcolati confrontando i prezzi di cessione, reperiti nelle gare di acquisto regionali e locali, con il PEX al netto delle riduzioni di legge del 5% (Determina AIFA del 03.07.2006, oltre alla già citata Determina 26 del 27.09.2006). L'assunzione è che i prezzi di acquisto riflettano lo sconto negoziato in AIFA, essendo rari gli extra-sconti in sede di acquisto

16. European Public Assessment Report [EPAR], European public assessment reports: background and context | European Medicines Agency (europa.eu).

17. Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN.

sto per i farmaci oggetto di analisi (e testimoniato dai dati molto allineati dei prezzi effettivi di acquisto).

La durata, in giorni, di ciascuno STEP è stata descritta in termini di tempo medio, mediano, minimo, massimo e deviazione standard (DS). Ai fini della valutazione della significatività della differenza tra valori medi e mediani, per ciascuno STEP, declinato per ognuna delle categorie di farmaci sopracitate, è stato utilizzato il test di Mann-Whitney (MedCalc Software; Maria-kerke, Belgium, versione 20.014), con livello di significatività $p < 0,05$. Si è deciso di utilizzare questo test poiché non richiede alcuna ipotesi sulla simmetria dei due campioni.

Gli sconti negoziati per ogni estensione di indicazione, misurati come incremento assoluto della percentuale di sconto sul PEX, sono stati anch'essi descritti come media, mediana, valore minimo, valore massimo e DS. Inoltre, questi valori sono stati confrontati con gli sconti negoziati dagli stessi farmaci in prima indicazione e si è valutata l'eventuale significatività delle differenze medie e mediane, anche in questo caso, utilizzando il test di Mann-Whitney.

Utilizzando il software STATA 17 si è proceduto al calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson tra diverse variabili; questo coefficiente esprime l'entità e il verso (direttamente o inversamente proporzionale) della correlazione, senza identificare il ruolo delle variabili (relazione causa-effetto). Sono stati applicati modelli di regressione lineare univariata e multivariata al fine di valutare il peso di diverse variabili esplicative sulle tempistiche di interesse e sugli sconti. Dato il numero limitato di dati attualmente disponibili, il ruolo dell'analisi di regressione è di descrivere la grandezza (intensità) e la direzione (positiva o negativa) dei coefficienti delle variabili esplicative rispetto alla variabile di esito di interesse. I relativi *p-value* sono da considerarsi nominali.

Risultati

Le analisi descrittive

La Tabella 1 descrive il campione oggetto dell'analisi (n=52).

Tabella 1 • Analisi del campione delle estensioni di indicazioni analizzate

Estensioni di indicazione tracciate/incluse	n°	%	MEA	n°	%	Codice ATC	n°	%
Estensioni di indicazioni tracciate, di cui	94	100,0%	Nuovo MEA	2	3,8%	A - Alimentare	3	5,8%
- Estensioni escluse dall'analisi*	40	42,6%	Estensione MEA indicazione precedente	7	13,5%	B - Sangue ed organi ematopoietici	1	1,9%
- Estensioni incluse nell'analisi	52	55,3%	Indicazioni negoziate senza MEA, di cui	43	82,7%	C - Cardiovascolare	3	5,8%
			- Indicazioni precedenti senza MEA	23	44,2%	D - Dermatologici	1	1,9%
Prima estensione / estensioni successive	n°	%	- Indicazioni che hanno perso MEA	20	38,5%	J - Anti-infettivi	5	9,6%
Prima estensione	44	84,6%	Classe di rimborsabilità	n°	%	L - Antineoplastici / Immunomodulatori	38	73,1%
Estensioni successive	8	15,4%	A	4	7,7%	Altre categorie	n°	%
Data pubblicazione GU	n°	%	A/PHT	8	15,4%			
2015	1	1,9%	H	40	76,9%	Orfani	13	25,0%
2016	2	3,8%				Non Orfani	39	75,0%
2017	7	13,5%	Richiesta di innovatività	n°	%			
2018	5	9,6%	No richiesta di innovatività	28	53,8%	Trattamento di malattie rare	24	46,2%
2019	11	21,2%	Innovatività piena	13	25,0%	Trattamento di malattie non rare	28	53,8%
2020	15	28,8%	Innovatività condizionata	6	11,5%			
2021	9	17,3%	Non innovativi	5	9,6%	Con registro di monitoraggio web based	34	65,4%
2022	2	3,8%				Senza registro di onitoraggio web based	18	34,6%

*Pratiche il cui iter non è ancora terminato, estensioni non rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), estensioni il cui iter non è approvato per tramite di procedura centralizzata

Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter.

Essendo il campione costituito principalmente da medicinali recenti (come già specificato, si tratta di medicinali approvati in EMA per la prima volta tra gennaio 2013 e marzo 2022), si osserva che sono presenti, per la maggior parte, prime procedure di estensione di indicazione (n=44) e soltanto poche (n=8) estensioni successive alla prima. Quasi due terzi delle procedure analizzate si riferiscono a farmaci oncologici ed immunomodulatori (73,1%). Le indicazioni di medicinali negoziate con MEA sono 9 su un campione totale di 52 estensioni di indicazione. Di questi 9 MEA, solamente 1 è *outcome-based* mentre 8 sono *financial-based*. In soli 2 casi è stato applicato un nuovo MEA sull'estensione di indicazione mentre nei restanti 7 casi è stato semplicemente prorogato il MEA vigente nella precedente indicazione. Ben 20 nuove indicazioni sono state negoziate rimuovendo il MEA precedentemente applicato. L'ultima indicazione tracciata, in cui è stato negoziato un MEA, risale al 26/01/2021. In nessun caso il MEA è presente in un'estensione di indicazione successiva alla prima. I dati contenuti all'interno dei report di innovatività sono disponibili solamente per quelle indicazioni per le quali è stata sottomessa la richiesta di innovatività da parte dell'azienda (n=24).

Le analisi descrittive sui tempi

Nella seguente tabella (**Tabella 2**) si illustrano le tempistiche dei diversi STEP di accesso per gli stessi farmaci in 1° indicazione vs estensione (n=52 vs n=28).

Tabella 2 • Quadro delle tempistiche (giorni)

STEP	ESTENSIONI DI INDICAZIONI				PRIMA INDICAZIONE				DIFFERENZA		p*
	NUMERO	MEDIA	DEV. STD.	MEDIANA	NUMERO	MEDIA	DS	MEDIANA	MEDIA	MEDIANA	
STEP 1	52	73,9	17,7	71,0	28	99,9	13,8	99,0	-26,0	-28,0	< 0,0001*
- STEP 1.1	39	174,0	193,7	95,0	13	178,6	341,5	81,0	-4,6	14,0	0,2494
STEP 2	39	113,9	56,1	105,0	14	108,9	84,7	87,0	5,0	18,0	0,1964
STEP 3	52	61,4	75,6	29,5	28	124,2	175,4	82,0	-62,8	-52,5	0,2107
STEP 4	51	186,4	113,9	182,0	28	119,3	68,9	106,0	67,1	76,0	0,0102*
STEP 5	48	42,0	35,6	38,5	28	40,5	22,8	31,0	1,5	7,5	0,9706
STEP 6	49	46,8	17,9	43,0	28	15,8	7,2	16,0	31,0	27,0	< 0,0001*
STEP 1-6	52	624,5	224,0	493,0	28	587,3	424,8	403,0	37,2	90,0	0,0247*
STEP 2-6	39	450,5	125,4	398,0	14	408,7	204,9	515,1	41,8	-117,1	0,4991
STEP 3-4	51	247,8	116,3	211,5	28	243,5	157,3	188,0	4,3	23,5	0,2477

*p<0,01

Legenda

- **STEP 1:** parere CHMP - pubblicazione della *Marketing Authorization* in GUUE
- **STEP 1.1:** parere del CHMP - *START* (data in cui l'azienda ha sottoposto la domanda di P&R ad AIFA)
- **STEP 2:** *START* - apertura procedura in CTS
- **STEP 3:** apertura procedura in CTS – ultimo parere CTS
- **STEP 4:** ultimo parere CTS - ultimo parere CPR
- **STEP 5:** ultimo parere CPR - ratifica CdA di AIFA
- **STEP 6:** ratifica CdA AIFA - pubblicazione della determina AIFA in GU.

Sono presenti poche (n=28) procedure di 1° indicazione poiché il relativo database traccia solamente le procedure a partire da gennaio 2016. Inoltre, è bene ricordare che il campione "OVERALL ESTENSIONE" traccia più procedure relative allo stesso farmaco in caso di più di una estensione di indicazione mentre il campione "1° indicazione" traccia solo 1 procedura per farmaco.

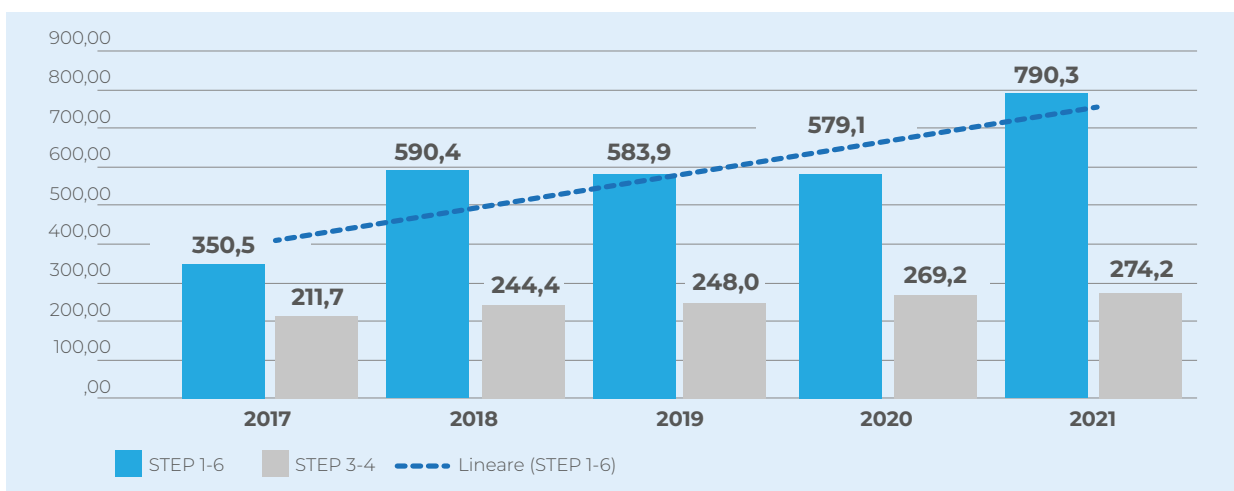
Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter.

La **Tabella 2** evidenzia come non ci siano differenze particolarmente rilevanti nei tempi di approvazione, valutazione e negoziazione di P&R. Si osserva, nello specifico che:

- la durata dell'*assessment* CTS (STEP 3) è sensibilmente inferiore per le procedure di estensione rispetto alle procedure di 1° indicazione; ciò era atteso ed è presumibilmente generato dalla conoscenza preesistente del farmaco, del suo meccanismo di azione e dei suoi effetti avversi;
- la durata della negoziazione con CPR (STEP 4) è mediamente maggiore per le procedure di estensione rispetto alle procedure di 1° indicazione: si tratta di un risultato atteso e significativo ($p=0.010^*$), in quanto spesso viene richiesto uno sconto incrementale durante la ri-negoziazione. Data la prevalenza di un approccio *blended* (cfr. *supra*) ed al conseguente impatto di un aumento dello sconto sulla redditività delle precedenti indicazioni, sono frequenti le discussioni tra CPR e l'azienda titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Inoltre, è possibile che nel periodo che intercorre tra la 1° indicazione e la 1° estensione, il farmaco sia già stato sottoposto ad ulteriori rinegoziazioni avvenute a scadenza del contratto inizialmente stipulato.

La durata del processo di approvazione, valutazione e negoziazione di P&R per estensioni di indicazioni è progressivamente aumentata nel periodo 2017-2021 (**Figura 2**). Questo è dovuto in parte ad un aumento dei tempi dedicati dalle Commissioni in AIFA, e in parte ai tempi di approvazione e sottomissione dei *dossier*, nonché ai tempi amministrativi successivi al processo negoziale, in un contesto caratterizzato nel 2020-21 da effetti importanti della Pandemia COVID-19 sui processi di valutazione dei farmaci.

Figura 2 ● Durata media del processo di approvazione, valutazione e negoziazione di P&R per le estensioni di indicazioni (giorni; 2017-2021)



Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter.

Nelle analisi successive (**Tabella 3, 4 e 5**) vengono analizzati i tempi di gestione del processo di approvazione, valutazione e negoziazione di P&R nel caso di estensione di indicazioni, confrontando, rispettivamente, indicazioni innovative (innovatività piena e potenziale) e non innovative, indicazioni per malattie rare / non rare e indicazioni a designazione orfana / non orfana

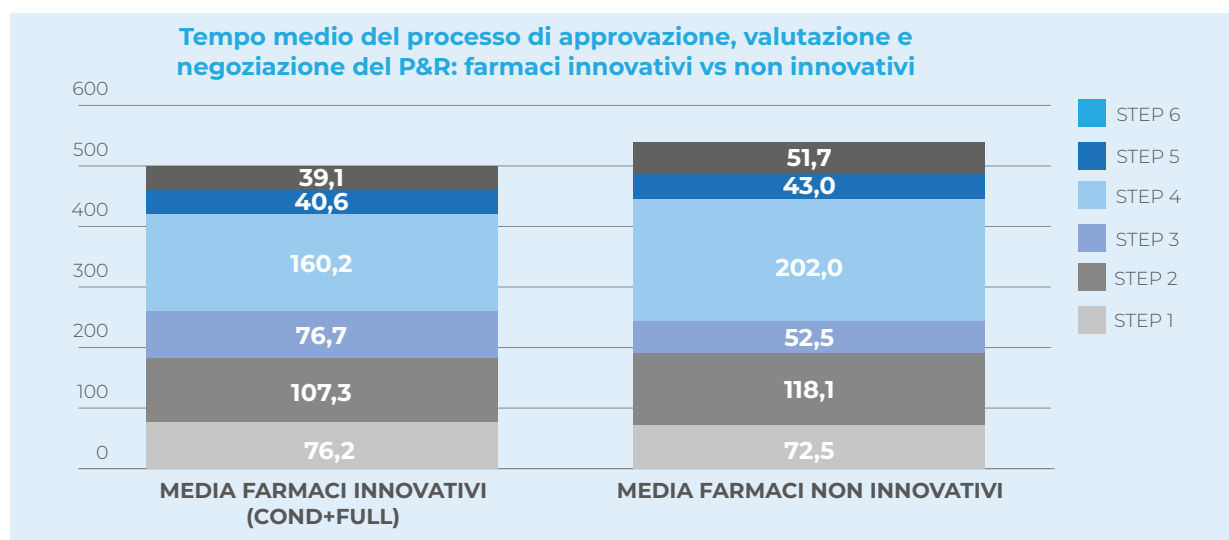
Tabella 3 ● Tempistiche per estensioni di indicazioni valutate innovative e non (giorni)

STEP	FARMACI INNOVATIVI (COND+FULL)				FARMACI NON INNOVATIVI				p*
	NUMERO	MEDIA	DEV. STD.	MEDIANA	NUMERO	MEDIA	DS	MEDIANA	
STEP 1	19	76,2	20,9	71,0	33	72,5	15,7	71,0	0,6937
- STEP 1.1	15	136,8	124,6	76,0	24	197,3	225,9	100,0	0,01841*
STEP 2	15	107,3	44,9	98,0	24	118,1	62,6	108,0	0,8061
STEP 3	19	76,7	89,9	35,0	33	52,5	66,0	28,0	0,4093
STEP 4	19	160,2	100,8	131,0	32	202,0	119,8	197,0	0,2384
STEP 5	19	40,6	22,6	43,0	29	43,0	42,4	37,0	0,6497
STEP 6	19	39,1	15,3	35,0	30	51,7	17,9	47,0	0,0106*
STEP 1-6	15	416,9	93,8	412,0	24	466,3	140,2	464,0	0,292
STEP 2-6	19	542,7	163,6	531,0	33	638,1	248,0	606,0	0,0945
STEP 3-4	19	236,9	92,1	258,0	32	260,4	129,1	245,0	0,8151

*p<0,01

Legenda

- **STEP 1:** parere CHMP - pubblicazione della *Marketing Authorization* in GUUE
- **STEP 1.1:** parere del CHMP - *START* (data in cui l'azienda ha sottoposto la domanda di P&R ad AIFA)
- **STEP 2:** *START* - apertura procedura in CTS
- **STEP 3:** apertura procedura in CTS – ultimo parere CTS
- **STEP 4:** ultimo parere CTS - ultimo parere CPR
- **STEP 5:** ultimo parere CPR - ratifica CdA di AIFA
- **STEP 6:** ratifica CdA AIFA - pubblicazione della determina AIFA in GU.



Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter.

Complessivamente le estensioni di indicazioni, valutate come innovative, sono state gestite con tempi medi e mediani inferiori rispetto a quelle non innovative. Significativa è la differenza nei valori medi per lo STEP 1.1 (CHMP-START) (**Tabella 3**). Gran parte delle indicazioni innovative sono riferite a medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero: per tali classi di farmaci (insieme alla designazione orfana) le imprese possono sottomettere il Dossier di P&R immediatamente dopo la *Positive Opinion* del CHMP. Solo la durata dello STEP 3 (CTS) è maggiore per le indicazioni risultate, successivamente a tale valutazione, innovative rispetto a quelle non innovative: è possibile che questo sia motivato dalla necessità di tempi maggiori generati dalla necessità di valutare la richiesta da parte delle imprese e di quelli per prendere una decisione di innovatività (piena o potenziale), rispetto a quello di non concedere l'innovatività. L'innovatività di un'estensione di indicazione comporta tempi di negoziazione del P&R inferiori. Si tratta di un dato solo parzialmente atteso. Da una parte esistono evidenze in letteratura coerenti, anche se riferite in gran parte a farmaci la cui valutazione per l'ottenimento dell'innovatività è stata gestita nella fase antecedente il nuovo modello (2017)¹⁸. Dall'altra l'innovatività porta ad un posizionamento meno controverso rispetto all'applicazione di premi di prezzo rispetto alle eventuali alternative terapeutiche.

Tabella 4 • Tempistiche per estensioni di indicazioni a designazione orfana e non orfana

STEP	FARMACI INNOVATIVI (COND+FULL)				FARMACI NON INNOVATIVI				p*
	NUMERO	MEDIA	DEV. STD.	MEDIANA	NUMERO	MEDIA	DS	MEDIANA	
STEP 1	13	78,2	15,1	71,0	39	72,4	18,4	71,0	0,2667
- STEP 1.1	7	238,6	319,9	84,0	32	159,9	158,2	95,5	0,6605
STEP 2	7	166,6	91,1	167,0	32	102,4	38,5	101,0	0,0421*
STEP 3	13	56,3	70,1	29,0	39	63,1	78,2	30,0	0,5863
STEP 4	13	218,4	111,4	199,0	38	175,5	114,2	167,0	0,2021
STEP 5	12	51,5	18,9	48,5	36	38,9	39,4	35,0	0,0213*
STEP 6	12	46,0	20,4	40,0	37	47,1	17,3	43,0	0,7712
STEP 1-6	7	550,4	116,5	523,0	32	424,8	117,2	412,0	0,0128*
STEP 2-6	13	675,2	341,2	606,0	39	579,3	168,0	537,0	0,479
STEP 3-4	13	274,7	126,8	236,0	38	243,8	113,2	255,5	0,4429

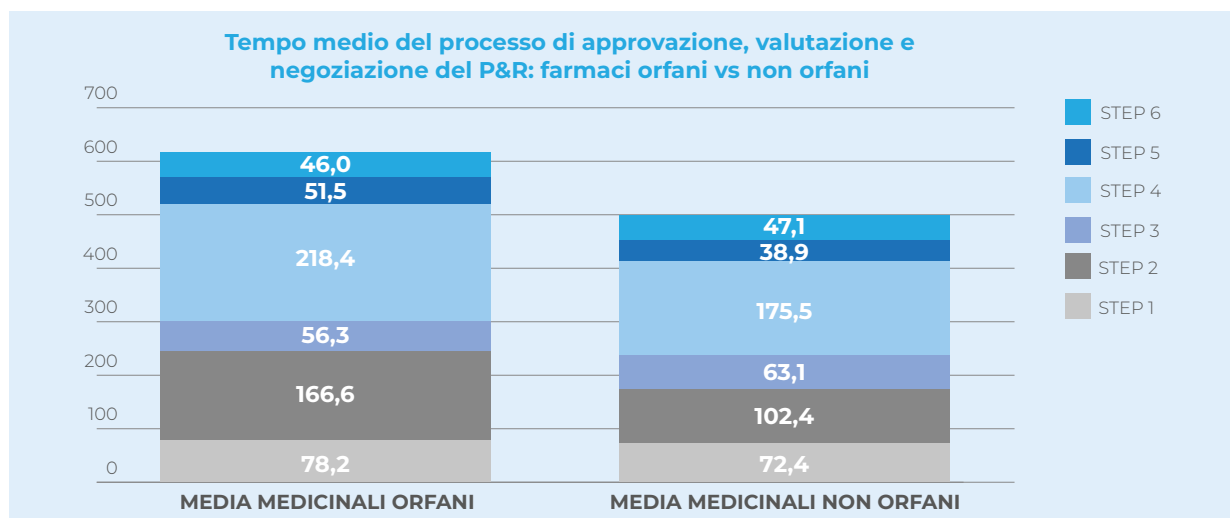
*p<0,01

Legenda

- **STEP 1:** parere CHMP - pubblicazione della *Marketing Authorization* in GUUE
- **STEP 1.1:** *parere del CHMP - START (data in cui l'azienda ha sottoposto la domanda di P&R ad AIFA)*

18. Villa F, Tutone M, Altamura G, Antignani S, Cangini A, Fortino I, Melazzini M, Trotta F, Tafuri G, Jommi C. Determinants of price negotiations for new drugs. The experience of the Italian Medicine Agency. *Health Policy* 2019 123(6):595-600.

- **STEP 2:** START - apertura procedura in CTS
- **STEP 3:** apertura procedura in CTS – ultimo parere CTS
- **STEP 4:** ultimo parere CTS - ultimo parere CPR
- **STEP 5:** ultimo parere CPR - ratifica CdA di AIFA
- **STEP 6:** ratifica CdA AIFA - pubblicazione della determina AIFA in GU.



Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter.

I tempi complessivi di accesso al rimborso di nuove indicazioni a designazione orfana sono significativamente superiori. Questo da una parte è sorprendente vista la necessità di rendere il più rapido possibile l'accesso a indicazioni a designazione orfana (rare e per le quali non esistono valide alternative terapeutiche); dall'altra può essere compreso, data la difficoltà di negoziare il prezzo e le condizioni di accesso per indicazioni caratterizzate in genere da una richiesta elevata di prezzo per effetto della rarità del *target*. Questo vale anche per lo STEP 1.1, nonostante l'opportunità di sottoporre il Dossier di P&R immediatamente dopo la *Positive Opinion* di CHMP. Il dato però è fortemente influenzato dalla presenza di un'osservazione *outlier*: il valore mediano è inferiore per i farmaci orfani.

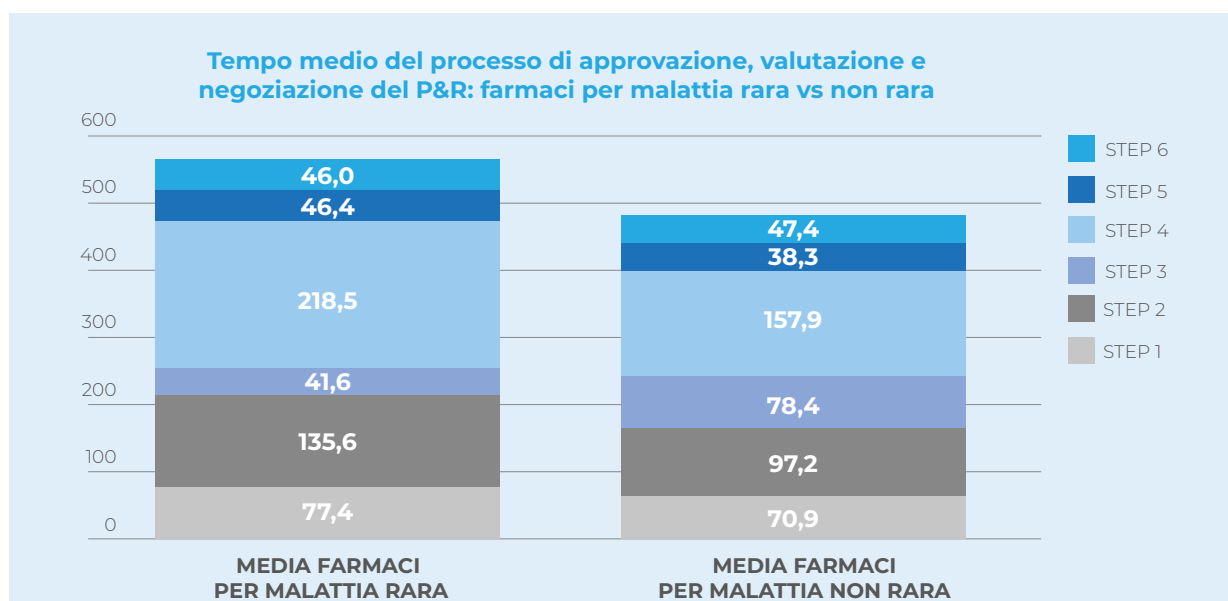
Tabella 5 • Tempistiche per estensioni di indicazioni per malattia rara e non

STEP	FARMACI PER MALATTIA RARA				FARMACI NON PER MALATTIA RARA				p*
	NUMERO	MEDIA	DEV. STD.	MEDIANA	NUMERO	MEDIA	DS	MEDIANA	
STEP 1	24	77,4	15,6	71,0	28	70,9	19,0	71,0	0,2207
- STEP 1.1	17	157,9	215,2	84,0	22	186,4	179,5	96,0	0,4444
STEP 2	17	135,6	69,8	132,0	22	97,2	36,1	97,5	0,072
STEP 3	24	41,6	61,9	1,5	28	78,4	83,0	60,5	0,0737
STEP 4	24	218,5	100,9	197,0	27	157,9	119,0	129,0	0,0314*
STEP 5	22	46,4	22,1	47,0	26	38,3	44,1	35,0	0,0265*
STEP 6	22	46,0	16,8	43,0	27	47,4	19,0	47,0	0,984
STEP 1-6	17	487,9	120,2	498,0	22	415,9	122,9	410,5	0,0218*
STEP 2-6	24	614,0	262,4	578,0	28	594,0	189,6	542,5	0,9707
STEP 3-4	24	260,1	113,3	257,0	27	244,1	120,5	253,0	0,4791

*p<0,01

Legenda

- **STEP 1:** parere CHMP - pubblicazione della *Marketing Authorization* in GUUE
- **STEP 1.1:** parere del CHMP - *START* (data in cui l'azienda ha sottoposto la domanda di P&R ad AIFA)
- **STEP 2:** *START* - apertura procedura in CTS
- **STEP 3:** apertura procedura in CTS – ultimo parere CTS
- **STEP 4:** ultimo parere CTS - ultimo parere CPR
- **STEP 5:** ultimo parere CPR - ratifica CdA di AIFA
- **STEP 6:** ratifica CdA AIFA - pubblicazione della determina AIFA in GU.



Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter.

Le estensioni di indicazioni per malattie rare presentano, complessivamente, tempi di valutazione e negoziazione medi e mediani superiori. Solo la valutazione in CTS è inferiore per le indicazioni rare.

Le analisi descrittive sui prezzi/sconti

La Tabella 6 mostra gli effetti delle estensioni di indicazioni sugli sconti negoziati. Si ricorda che lo sconto calcolato per ogni estensione di indicazione rappresenta un incremento assoluto della percentuale di sconto sul PEX e verrà, da ora in poi, soprannominato “ Δ Sconto”.

Tabella 6 • Quadro dell'incremento di sconto per estensioni di indicazioni

CATEGORIA	INCREMENTO DI SCONTO CON ESTENSIONE (Δ sconto)			p*
	NUMERO	MEDIA	MEDIANA	
Orfani	13	12,8%	15,7%	0,4748
Non Orfani	39	13,1%	10,5%	
Rare	24	13,4%	14,9%	0,3018
Non Rare	28	12,7%	8,0%	
L01	32	14,5%	14,9%	0,0296*
Altri	20	10,6%	5,1%	
MEA presente	9	7,2%	3,4%	0,0116*
MEA non presente	43	14,2%	14,4%	
Innovativo	19	14,6%	14,0%	0,1792
Non innovativo	33	12,1%	8,0%	
Con Registro Mon	34	13,1%	12,6%	0,2758
Senza Registro Mon	18	12,7%	3,3%	
Classe A (A/PHT)	12	10,3%	8,7%	0,4156
Classe H	40	13,8%	12,8%	
Overall	52	13,0%	12,5%	

*p<0,01

Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter

Il dato medio di Δ Sconto per le nuove indicazioni è pari al 13%. Non ci sono importanti differenze tra le diverse classi di farmaci, con l'eccezione:

- dei farmaci oncologici / immunomodulatori, per i quali il Δ Sconto per effetto di estensione di indicazione risulta maggiore rispetto agli altri farmaci ($p = 0,0296$). Si tratta un risultato atteso in quanto è presumibile che gli effetti economici di un'estensione di indicazione siano maggiori, essendo farmaci a più alto costo unitario;
- delle estensioni con MEA, che vedono applicato un Δ sconto minore rispetto alle indicazioni negoziate senza un MEA. Si tratta, anche in questo caso, di un risultato atteso in quanto il MEA e lo sconto rappresentano due strategie negoziali alternative o solo parzialmente complementari;

La stessa analisi è stata effettuata per gli sconti ottenuti per la 1° indicazione (**Tabella 7**). Lo sconto medio su prima indicazione è pari al 25%. Si osserva la stessa differenza per i farmaci con e senza MEA: gli sconti per la prima indicazione sono minori, in valore medio e mediano, in caso di presenza di un MEA; seppur la differenza non sia significativa, questo risultato può essere comunque un segno che il MEA può essere uno strumento utile a gestire l'incertezza negoziale, garantendo la riduzione dello sconto ex-post negoziato.

Tabella 7 • Quadro degli sconti per la prima indicazione negoziata

CATEGORIA	SCONTO 1° INDICAZIONE			p*
	NUMERO	MEDIA	MEDIANA	
L01	24	25,5%	26,9%	0,7061
Altri	20	24,1%	22,7%	
MEA presente	21	23,6%	22,0%	0,5724
MEA non presente	23	26,1%	25,0%	
Classe A (A/PHT)	11	25,8%	27,4%	0,9113
Classe H	33	24,6%	22,4%	
Overall	44	24,9%	24,0%	

*p<0,01

Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter

Tabella 8 • Confronto tra sconto per prima indicazione e incremento di sconto per quelle successive

CATEGORIA		SCONTO 1° INDICAZIONE (IND) vs Δ SCONTO ESTENSIONI (EST)			
		NUMERO	MEDIA	MEDIANA	p*
ONCOLOGICI	Oncologici (IND)	24	25,50%	26,90%	0,04224*
	Oncologici (EST)	32	14,50%	14,90%	
	Non Oncologici (IND)	20	24,10%	22,70%	0,003307*
	Non Oncologici (EST)	20	10,60%	5,10%	
MEA	MEA sì (IND)	21	23,56%	22,00%	0,01102*
	MEA sì (EST)	9	7,20%	3,40%	
	MEA no (IND)	23	26,11%	25,00%	0,004826*
	MEA no (EST)	43	14,20%	14,40%	
CLASSE	Classe A (A/PHT) (IND)	11	25,80%	27,40%	0,1162
	Classe A (A/PHT) (EST)	12	10,30%	8,70%	
	Classe H (IND)	33	24,60%	22,40%	0,004209*
	Classe H (EST)	40	13,80%	12,80%	
OVERALL	OVERALL (IND)	44	24,90%	24%	0,001028*
	OVERALL (EST)	52	13,00%	13%	

* p<0,01

Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter

Nella **Tabella 8** si confronta lo sconto ottenuto nella 1° indicazione rispetto alla Δ sconto generata dall'estensione di indicazione per categoria di farmaci. In generale si riscontra una differenza significativa nello sconto negoziato in 1° indicazione rispetto al Δ sconto negoziato nell'estensione di indicazione, risultato atteso trattandosi di un'estensione di indicazione rispetto ad una prima indicazione ed essendo molto complesso per le imprese negoziare ulteriori sconti in sede di estensione di indicazione.

Le **Tabella 9 e 10** illustrano la differenza di sconto negoziato per 1° indicazione, Δ sconto per 1° estensione e 2+ estensioni, rispettivamente per tutti i farmaci (44 con un'estensione di indicazione ed 8 con 2+ estensioni) e per i soli farmaci con 2+ estensioni (di cui 7 con una seconda estensione e 1 con una terza estensione di indicazione). I dati mostrano come non solo la

prima estensione di indicazione, ma anche le successive comportano un incremento degli sconti.

Tabella 9 ● Confronto tra sconto per prima indicazione e incremento di sconto per quelle successive

I INDICAZIONE / ESTENSIONI	SCONTO / ΔSCONTO		
	NUMERO	MEDIA	MEDIANA
1° INDICAZIONE (SCONTO)	44	25%	24%
1° ESTENSIONE (Δ SCONTO)	44	12%	11%
2+ ESTENSIONE (Δ SCONTO)	8	17%	17%

Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter

Tabella 10 ● Confronto tra sconto per prima indicazione e incremento di sconto per quelle successive per i farmaci con 2+ estensioni

	Sconto 1 IND	Δ sconto 1 EST	Δ sconto 2 EST	Δ sconto 3 EST
NUMERO	7	7	6	2
MEDIA	9%	17%	18%	12%
MEDIANA	5%	17%	17%	12%

Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter

Le analisi di correlazione

In questo paragrafo vengono descritte in modo schematico le analisi di regressione aventi un p-value significativo o, quantomeno, vicino alla significatività e i cui coefficienti abbiano un impatto rilevante sulle variabili dipendenti. Nello specifico:

- le variabili dipendenti sono: Δ di sconto ad estensione di indicazione; Δt STEP 3 (intervallo temporale tra apertura procedura CTS e CPR); Δt STEP 4 (intervallo temporale tra apertura e chiusura CPR);
- come variabili esplicative, oltre a quelle sopra utilizzate nelle analisi descrittive, si è preso in considerazione il “Total Score”, calcolato come somma dei punteggi ottenuti nel report di innovatività (qualora richiesta¹⁹).

Per le regressioni multivariate, è stato valutato il *fitting* del modello tramite l'osservazione del “Prob > F”, ovvero la probabilità che l'ipotesi nulla per il modello sia complessivamente vera

19. VTA e Bisogno Terapeutico (BT): da 1=assente a 5=massimo; Qualità delle Prove (QdP) da 1=molto bassa a 4=alta.

(cioè che tutti i coefficienti di regressione siano pari a zero); l'ipotesi nulla è vera se $F < 0,05$. Naturalmente è stato considerato anche il valore di R^2 , ovvero il coefficiente di determinazione o di adattamento ai dati; più R^2 si avvicina a 1, migliore è il *fitting* del modello, ovvero la sua capacità di spiegare le variazioni della variabile dipendente.

L'eventuale presenza di *outlier* è stata valutata tramite l'utilizzo di grafici a "box-plot". Si è deciso di rimuovere gli *outlier* solamente nei casi in cui questi peggiorassero notevolmente l'adattabilità e/o la significatività dei modelli statistici oppure nel caso in cui i coefficienti delle regressioni fossero particolarmente influenzati dalla presenza o meno degli stessi.

Y = Δ sconto ad estensione di indicazione

X = Entità sconto 1° indicazione (sopra vs sotto il valore mediano: mediana sconto 1° indicazione = 22,33%) [regressione univariata, n=51]

- Prob > F = 0,0475, $R^2 = 0,0778$.
- Il modello è significativo ($p = 0,047^*$) e indica che il Δ sconto è mediamente del 16,3% se lo sconto negoziato per la 1° indicazione ha un valore inferiore alla mediana. Il Δ sconto si riduce del 6,48% se lo sconto in 1° indicazione ha un valore superiore al valore mediano. In altri termini, più è alto lo sconto in prima indicazione, minore è il Δ sconto per indicazioni successive alla prima.
- Il risultato è quello atteso: la Δ degli sconti via via decresce in quanto si applica a tutte le indicazioni (modello *blended price*).

X = Total Score (Innovatività) [regressione univariata, n=24]

- Prob > F = 0,3477, $R^2 = 0,0421$.
- All'aumentare di 1 punto di Total Score, si osserva un decremento dello sconto negoziato di circa -0,87%.
- Il risultato è quello atteso: un Total Score più elevato è indice di un maggior valore del farmaco per l'indicazione oggetto di negoziazione, che riduce gli effetti della rinegoziazione sullo sconto. Il Total Score non specifica quale dei suoi attributi (Valore Terapeutico Aggiunto - VTA, Bisogno Terapeutico - BT, Qualità delle Prove QdP) impatti maggiormente sulla variabile dipendente. Il Δ Sconto sembra essere influenzato maggiormente dal VTA [riduzione di -1,5% sullo Δ Sconto ad ogni score in più di VTA (p value=0,3)].

X = Managed Entry Agreement (si/no) [regressione univariata, n=50; rimossi 2 outlier]

- Prob > F = 0,1024, $R^2 = 0,0535$.
- La decisione di applicare un MEA all'estensione di indicazione impatta significativamente sul Δ sconto negoziato ($p=0,008^*$). Infatti, il Δ sconto in assenza di MEA è in media 14,23% mentre applicando il MEA lo sconto diminuisce mediamente di del -11%.

- L'analisi conferma che MEA e sconti sono due strategie negoziali sostitutive o solo parzialmente complementari; la negoziazione di una nuova indicazione, con MEA, riduce l'incremento di sconto in negoziazione.

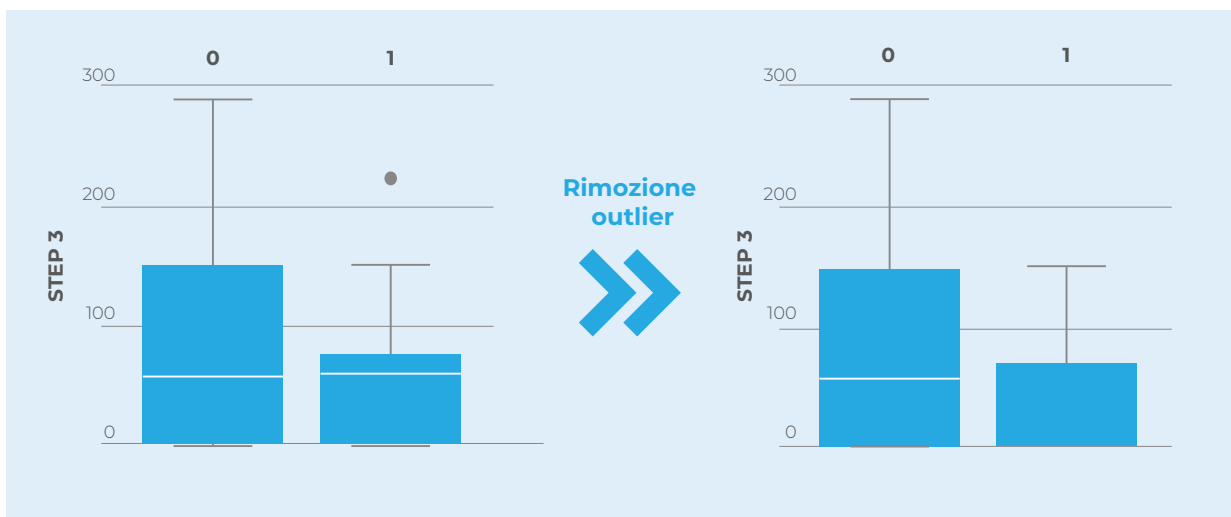
Y = Tempi CTS (STEP 3)

X = Total Score [regressione univariata, n=24]

- Prob > F = 0,0923; R2 = 0,1290.
- Total Score e durata dello STEP 3 sono direttamente correlati. Nello specifico, ad ogni aumento di 1 punto del Total Score, la durata dello STEP 3 aumenta di 15 giorni (p=0,092*).
- Il risultato è in linea di massima quello atteso, anche se di difficile interpretazione; un elevato Total Score aumenta la probabilità di fornire l'innovatività piena al farmaco con possibili tempi più lunghi di valutazione.
- Il Total Score è fondamentalmente influenzato dal VTA (p=0,094*) ma non dal BT.

X = Malattia Rara [regressione univariata, n=51; è stato rimosso un outlier]

- Prob > F = 0,0272, R2 = 0,0956.
- In questo caso si è deciso di rimuovere un *outlier* notevolmente spostato rispetto alla distribuzione in quanto questo influenzava sia la significatività dei modelli che la grandezza dei coefficienti.



Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter

- La durata dello STEP 3 è inversamente correlata con lo status di malattia rara ($p=0,027^*$): la durata media dello STEP 3 quando la nuova indicazione non è una malattia rara è di circa 78 giorni. Quando la malattia è rara, la durata dello STEP 3 si riduce, mediamente, di ben 44 giorni.

Y = Tempi CPR (STEP 4)

X1 = valore terapeutico aggiunto;
X2=malattia rara [regressione multivariata, n=24]

- Prob > F = 0,0002, R2 = 0,5543.
- La durata dello STEP 4 è mediamente di 243 giorni, ma se si aggiunge la variabile “malattia rara”, la durata dello STEP 4 aumenta mediamente di 93 giorni ($p=0,011^*$).
- Il risultato è atteso in quanto i farmaci per malattie rare possiedono dati a supporto meno solidi (studi clinici/epidemiologici) e spesso hanno richieste di prezzo più elevate per effetto delle strategie di *trade-off* prezzo/volume, rendendo più complessa la negoziazione del P&R.
- All’aumentare di una unità score di VTA, si osserva una riduzione di 39 giorni della durata dello STEP 4. Il risultato è tendenzialmente atteso in quanto un VTA importante pone meno problemi di accettabilità di un *premium price*.
- I modelli di regressione possono essere, come noto, utilizzati anche a fini predittivi (oltre che esplicativi): un medicinale la cui indicazione è per malattia rara e il valore terapeutico aggiunto è “moderato” (= 3) avrebbe, secondo l’analisi di regressione, una tempistica CPR di 219 giorni = $243,34 + 93,60 - (39,23 \times 3)$.

30

	Coefficient	Std. err	t	p> t	[95% conf.	interval]
Valore Terapeutico Aggiunto	-39.22548	15.53988	-2.52	0.020	-71.54243	-6.908522
Malattia rara						
1. rara	93.60127	33.58675	2.79	0.011	23.75381	163.4487
_cons	234.3363	58.57895	4.15	0.000	121.5147	365.1579

Fonte: elaborazione Gruppo di Lavoro Ispor Rome Chapter

***X1= valore terapeutico aggiunto; X2= farmaci oncologici-immunomodulatori
(ATC: L01) [regressione multivariata, n=24]***

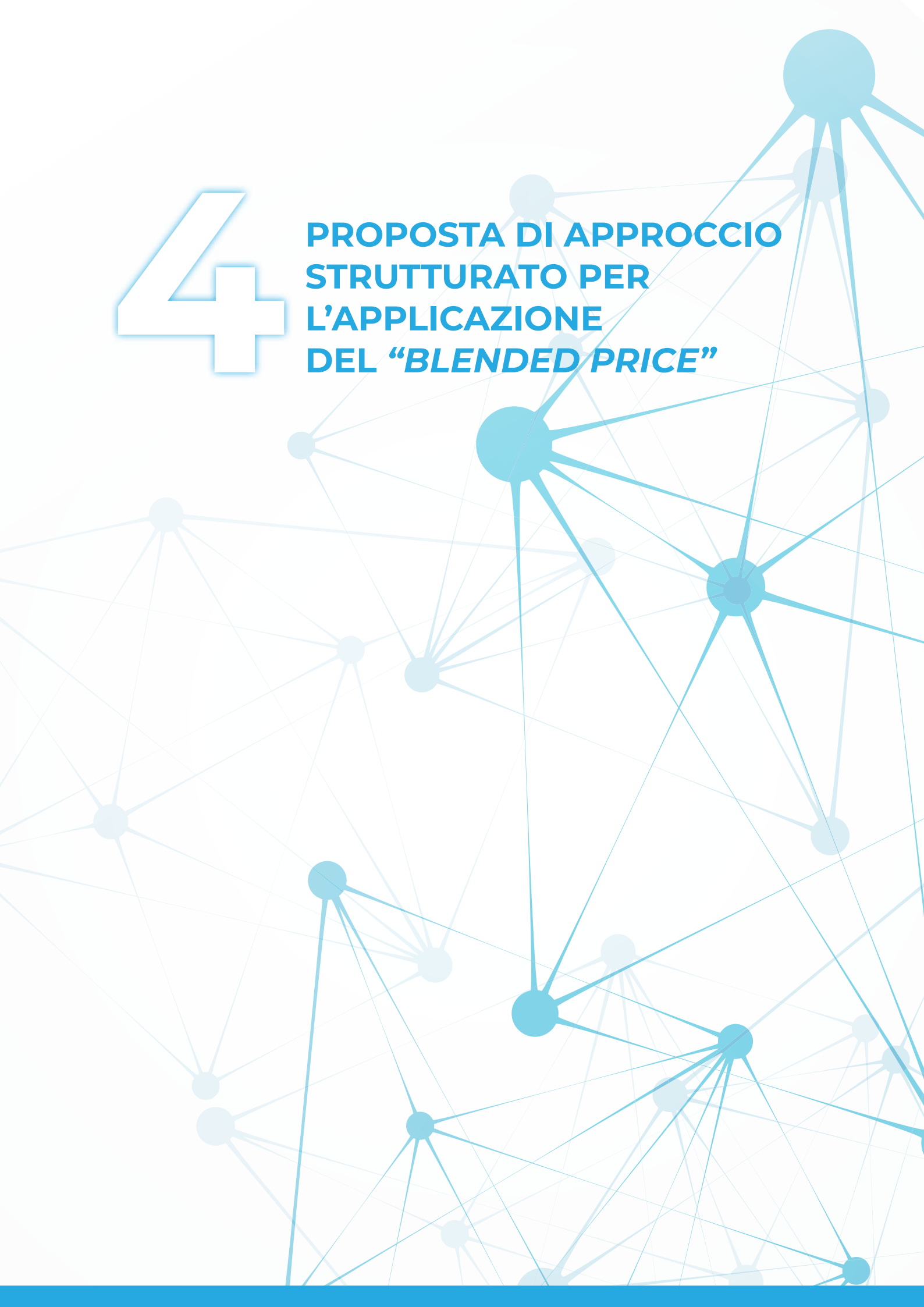
- Prob > F = 0,0005, R2 = 0,5190.
- Si osserva una correlazione inversa tra VTA e STEP 4 ($p=0,001^*$, coefficiente = - 56 giorni). Si tratta di un risultato atteso come già specificato sopra.
- Si osserva una correlazione diretta tra VTA e farmaci oncologici-immunomodulatori ($p=0,027^*$, coefficiente = + 98 giorni). Il risultato è presumibilmente da ascrivere alla circostanza che i farmaci oncologici-immunomodulatori hanno un prezzo elevato e dunque è necessario un tempo maggiore per la loro negoziazione di P&R ed altre condizioni di accesso.

X = Total Score [regressione univariata, n=24]

- Prob > F = 0,0102, R2 = 0,2752.
- Anche in questo caso si osserva un risultato atteso, nonché significativo ($p=0,010^*$). Lo STEP 4, se il Total Score fosse pari a 0 (impossibile perché il minimo è 3; assente=1), sarebbe di 428,6 giorni; all'aumentare di ogni punto nel Total Score si ha una diminuzione di 26,8 giorni nella durata dello STEP 4.
- Anche in questo caso, il Total Score è influenzato principalmente dal VTA ($p=0,002^*$) e, più lievemente, dalla QdP ($p=0,123$). Non sembra essere influenzato invece dal BT ($p=0,49$).

4

PROPOSTA DI APPROCCIO STRUTTURATO PER L'APPLICAZIONE DEL *"BLENDED PRICE"*



4. PROPOSTA DI APPROCCIO STRUTTURATO PER L'APPLICAZIONE DEL "BLENDED PRICE"

(a cura di Riccardo Samele, Luigi Zarrelli, Adrian Hegenbarth, Lavinia Narici e Francesca Patarnello)

La presente sezione illustra una proposta per un approccio strutturato all'applicazione del *blended price* per estensioni di indicazione. Il percorso è articolato in due step: nel primo viene determinato l'incremento di sconto in base ai costi incrementali (volumi, dosaggio e durata trattamento) della terapia generati dalla nuova indicazione; il secondo introduce un fattore correttivo (ovvero una riduzione) dell'aumento dello sconto, basato su due approcci (i) valore relativo e qualità delle prove; (ii) valore relativo del Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia della nuova indicazione rispetto a quella precedente. Pur nella consapevolezza che un approccio di IBP possa risultare più appropriato, l'aspettativa è che l'introduzione di un processo strutturato per la definizione del *blended price* snellisca il processo negoziale e ancori maggiormente la definizione dei prezzi al valore.

Obiettivi

Il *value for money* di un farmaco viene solitamente misurato attraverso il valore relativo che esso porta ai pazienti, in rapporto all'impatto economico incrementale.

A questo scopo, la presente sezione propone un modello utile alla definizione di un eventuale adeguamento di prezzo per un farmaco già negoziato in un contesto di estensione di indicazione terapeutica, attraverso l'utilizzo di un approccio di *blended price*. In particolare, l'obiettivo è lo sviluppo di una metodologia basata sulla quantificazione dell'allargamento della popolazione trattabile e sui relativi volumi previsti per il farmaco, ma che consideri anche il valore apportato dall'estensione di indicazione.

L'applicazione in passato di IBP e MEA ha consentito l'utilizzo di prezzi differenziati in linea con il valore relativo della singola indicazione, agevolando la gestione dell'incertezza dell'impatto clinico ed economico del farmaco e garantendo così la sostenibilità delle indicazioni precedentemente rimborsate. La criticità dei MEA, come sopra evidenziato, risiede nell'importante impiego di risorse amministrative. Inoltre, il loro impiego passato come strumento di accesso in presenza di un'*impasse* negoziale, ne ha parzialmente snaturato il ruolo di strumento selettivo di gestione dell'incertezza.

Una riduzione di prezzo eccessiva in sede di rinegoziazione potrebbe risultare controproducente, in quanto possibile disincentivo al lancio di indicazioni successive, specialmente se rivolte ad una popolazione ridotta, ostacolando l'innovazione e l'accesso ai pazienti e incentivando l'utilizzo *off-label* nella pratica clinica.

Il modello qui presentato può rappresentare uno strumento utile alla definizione del prezzo in casi in cui il farmaco rappresenti il '*first in class*' nella specifica indicazione. Invece, per i farmaci analoghi che seguiranno, il costo di trattamento del primo farmaco già rimborsato rappresenterà il prezzo di riferimento nella determinazione dello sconto in sede di negoziazione, con la possibilità di ambire ad un *premium price* nel caso di un miglior profilo di efficacia e/o sicurezza.

Fase 1: Valutazione di impatto dei volumi incrementali di utilizzo del farmaco

Nella definizione dello sconto da applicare in sede di rinegoziazione, il primo elemento da considerare riguarda i volumi incrementali della nuova indicazione terapeutica. A parità di dosaggio / durata della terapia, questi sono determinati da due elementi: l'allargamento della popolazione *target* e la durata della terapia.

<i>Esempio illustrativo</i>	Indicazione 1	Indicazione 2
Popolazione target	1.000	100
Volumi (confezioni)	5.000	600
ICER (Incremental Cost-effectiveness Ratio)	30.000	20.000

- Da 1.000 a 1.100 pazienti: aumento del 10% della popolazione trattabile
- Da una durata di trattamento media di 5 mesi (ponderata per il numero di pazienti) a una durata di trattamento di 6 mesi per la nuova indicazione
- Sconto base per la rinegoziazione leggermente inferiore al valore che genererebbe un'invarianza di fatturato $< (1 - 5/5,6 = 10,7\%) = 10,5\%$
- Definizione di un range di sconto base compreso tra il 9% ed il 10,5%

34

Si propone dunque, come punto di partenza per la negoziazione, un aumento massimo dello sconto confidenziale leggermente inferiore all'incremento percentuale della popolazione trattabile rispetto al totale per tutte le indicazioni, moltiplicato per i volumi incrementali, e costruito in modo da generare comunque un incremento di fatturato. Se non fosse così non ci sarebbe alcun incentivo ad investire in nuovi setting terapeutici.

La definizione di un *range*, e non di una percentuale puntuale, è preferibile per due motivi:

- l'incremento della popolazione è basato su stime, la cui definizione potrebbe essere supportata da una più sistematica interazione tra AIFA ed impresa sul dimensionamento del *target*;
- il differenziale dei volumi complessivi tra le diverse indicazioni terapeutiche può essere distorto a causa dei differenti *follow-up* degli studi.

Fase 2: Ponderazione per il valore del farmaco

Poiché non tutte le indicazioni hanno lo stesso valore terapeutico e non rispondono allo stesso *unmet need*, il *range* di sconto andrà pesato in base al valore relativo dell'indicazione in oggetto (valutazione di qualità delle evidenze e di effetto), secondo un criterio oggettivo che consenta di raffrontare un'indicazione con le altre.

Un suggerimento è quello di adattare la valutazione di qualità alle caratteristiche del mercato

in cui si andrà a posizionare la nuova indicazione. Nel caso di un *setting* dove sono presenti alternative terapeutiche, si valuterà positivamente la presenza di uno studio *head-to-head* (H2H), oppure di confronti indiretti robusti solo in caso di indisponibilità delle alternative o differenze nel comparatore; invece, in un *setting* caratterizzato da un elevato *unmet need*, la comparazione potrà ritenersi qualitativamente adeguata anche in assenza di uno studio H2H.

Una volta constatata la qualità della comparazione, si dovranno confrontare i risultati di efficacia dello studio registrativo, purché questo rifletta l'effettiva pratica clinica. Lo sconto inizialmente determinato sarà dunque calibrato in base alla possibilità o meno di stabilire con precisione e certezza un differenziale in efficacia rispetto allo *standard of care*.

Qualora si abbia una maggiore efficacia rispetto al comparatore, lo sconto iniziale verrà ridotto proporzionalmente al differenziale di efficacia; in caso di efficacia minore, lo sconto verrà invece aumentato.

Per effettuare questo tipo di valutazione, un'opzione consiste nell'utilizzo di uno score composito basato sui criteri per la valutazione dell'innovatività (BT, VTA e QdP), "adattati" ad un contesto di negoziazione di P&R. Non è però scontato che venga richiesta l'innovatività e che siano quindi disponibili i *ranking* attribuiti ai tre domini: infatti, dall'analisi illustrata nella terza sezione emerge che per più del 50% delle indicazioni non è stata effettuata la richiesta di innovatività, con un rischio di una valutazione parziale e non sovrapponibile tra le diverse indicazioni.

Un approccio alternativo, basato su un parametro più standardizzato ed oggettivo, potrebbe partire da un confronto dell'ICER (*Incremental Cost-effectiveness Ratio*) delle diverse indicazioni. Questo, infatti, risultando dal rapporto tra costi e benefici o *value for money* di un trattamento rispetto al comparatore, consentirebbe di quantificare in maniera oggettiva il valore incrementale di un'indicazione.

Utilizzando il concetto di ICER relativo, sarà possibile pesare lo sconto ottenuto in precedenza per il valore incrementale della nuova indicazione:

$$\text{Sconto proposto} = (\text{Range basato su } \Delta\% \text{ volumi}) \\ * \Delta \text{ valore (ICER relativo pesato per volumi)}$$

Se si applica il modello al precedente esempio, ipotizzando una riduzione di prezzo massima (aumento massimo di sconto) del 10,5% ed assumendo un ICER di €30.000/QALY per la prima indicazione ed uno di €20.000/QALY per l'estensione di indicazione, l'ICER ponderato tra due indicazioni sarebbe €29.000 ($€30.000 * 88\% + €20.000 * 12\%$) = 28.800. Si procede poi a calcolare il rapporto tra il nuovo ICER ponderato e quello iniziale $€28.800/€30.000 = 96\%$. Si effettua infine la pesatura dello sconto derivante dai volumi incrementali per l'ICER ponderato, quindi $10,5\% * 96,6\% = 10,1\%$.

Lo sconto di partenza verrà così calibrato in base al valore incrementale della nuova indicazione, definito come il differenziale di costo-efficacia rispetto al comparatore, in relazione alle indicazioni precedenti. In questo caso, lo sconto varierà proporzionalmente al differenziale di

efficacia, fino ad una possibile riduzione in caso di un'indicazione con un elevato valore incrementale e quindi con un ICER molto basso. Nel caso di un'indicazione di medio valore ed efficacia, lo sconto verrà comunque applicato e sarà più direttamente proporzionale ai volumi aggiuntivi.

Il vantaggio principale di questo approccio sta sicuramente nella praticità della gestione di un prezzo unico, valorizzando e preservando al tempo stesso il valore relativo delle indicazioni precedenti. Una limitazione invece consiste nella necessità di effettuare una serie di assunzioni relativamente ai volumi delle diverse indicazioni, che andranno verificati nella *real world* dopo il lancio in momenti prestabiliti (ad esempio, al superamento di soglie predefinite di volumi o di fatturato) o alla prima rinegoziazione utile.

Discussione e conclusioni

La presente sezione ha illustrato un'ipotesi di percorso strutturato per l'applicazione di un *blended price* in caso di estensione di indicazione, pur nella consapevolezza che un approccio pragmatico di IBP possa essere preferibile.

Il modello presenta alcuni limiti: il primo è la difficile applicabilità in caso di negoziazione di due o più farmaci in combinazione, specialmente in caso di impossibilità nel determinare il contributo delle componenti ai risultati clinici osservati.

Il secondo è legato ad una definizione ristretta di valore del farmaco basata sull'efficacia clinica, escludendo altre dimensioni quali la sicurezza, l'eventuale impatto organizzativo e le preferenze dei pazienti.

Un terzo limite riguarda le assunzioni effettuate *ex ante* sui volumi e che potrebbero necessitare di una verifica e di una ricalibrazione dei prezzi in caso di scostamenti significativi dalle previsioni.

Nonostante queste limitazioni, l'auspicio è che tale approccio velocizzi le procedure negoziali, garantendo un rapido accesso ai pazienti ed il riconoscimento del valore aggiunto delle estensioni di indicazione, nonché una maggiore prevedibilità e riproducibilità del processo di negoziazione di P&R.

5

I RISULTATI DELLA SURVEY SU ISPOR ITALY ROME CHAPTER



5. I RISULTATI DELLA SURVEY SU ISPOR ITALY ROME CHAPTER

(a cura di Eugenio Di Brino e Claudio Jommi)

La presente sezione illustra i risultati di una *survey online* finalizzata a raccogliere l'opinione dei soci dell'*ISPOR Italy Rome Chapter* sul tema della regolazione del prezzo di un farmaco, in occasione di estensione delle sue indicazioni terapeutiche. I *responder* sono stati 45 e pari al 20% dei soci che hanno visitato il sito della *survey online*; di questi il 67% provengono da imprese farmaceutiche. La *survey* ha evidenziato una preferenza per approcci (i) non automatici, in quanto orientati in prevalenza da una rinegoziazione basata sull'incremento dei volumi di vendita per effetto dell'estensione di indicazione, (ii) di tipo IBP, in quanto più coerenti con un approccio *value-based* anche se più complessi da gestire, (iii) con un mix tra sconti e MEA per indicazione a seconda delle evidenze esistenti al momento della negoziazione di P&R.

Obiettivi e metodi

L'obiettivo della Survey è quello di raccogliere l'opinione di esperti sul tema della regolazione del prezzo di un farmaco, in occasione di estensione delle sue indicazioni terapeutiche.

Gli esperti provengono da organizzazioni che svolgono attività di regolazione / valutazione dei farmaci ai fini dell'accesso, dall'industria e dal mondo della ricerca e della consulenza ed appartengono a ISPOR Italy Rome Chapter.

La raccolta delle opinioni è avvenuta per tramite di un questionario strutturato (con una prevalenza di domande che impongono un *ranking* delle preferenze su soluzioni alternative) validato da due potenziali *responder*. Il questionario è stato somministrato *online* e con tre round di *recall* nel periodo luglio/ottobre 2022.

L'Allegato 1 riporta il testo del questionario.

Le domande proposte possono essere così sintetizzate: quando è opportuna una rinegoziazione del prezzo (e/o dello sconto sul prezzo) e delle condizioni di accesso in presenza di estensione di indicazioni? È auspicabile un processo automatico basato sull'aumento della popolazione target? Se un approccio automatico non è auspicabile, quale modello (*blended price* o IBP) è preferibile e come dovrebbe essere declinato? Quali variabili dovrebbero essere maggiormente prese in considerazione per la rinegoziazione dei prezzi e/o dello sconto?

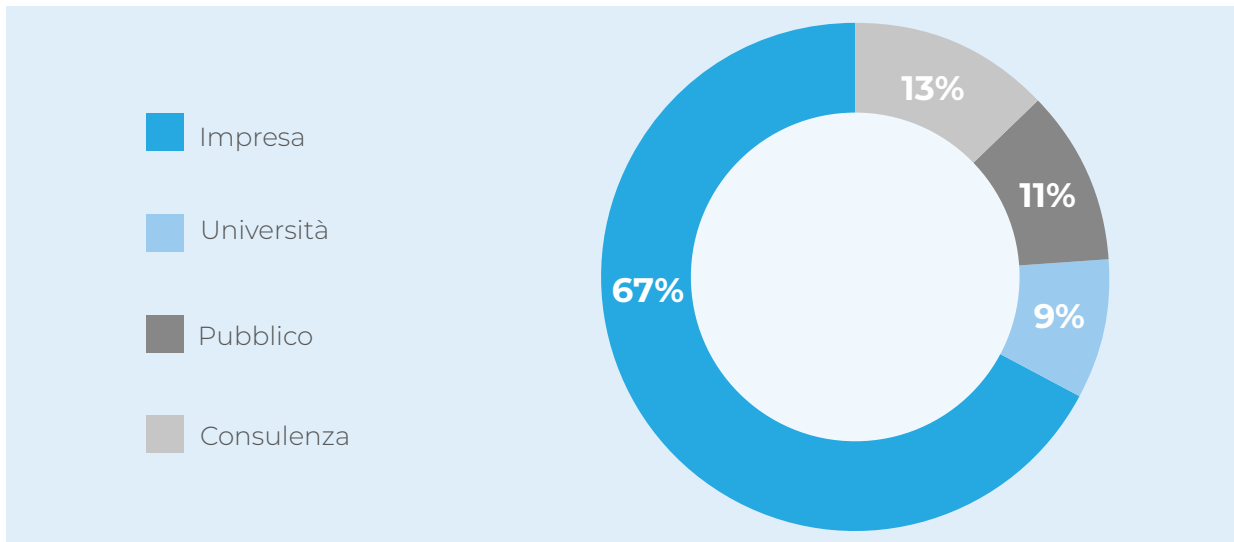
Come già specificato, una sintesi di tale capitolo è già stata pubblicata²⁰.

20. Di Brino E, Jommi C. Price and reimbursement of medicines when new indications are approved: the results of a survey on ISPOR Italy Rome Chapter members. GRHTA, 10(1):40-5 (<https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/2562>)

Risultati

Le risposte alla *survey* sono state 45 su 229 soci che hanno visitato il questionario. Il profilo dei rispondenti ha visto una maggiore partecipazione da parte di soci provenienti da imprese farmaceutiche (67%), seguiti da esperti del mondo della consulenza (13%), da soggetti pubblici (AIFA e Regioni) (11%) e dall'Università (9%) (**Figura 3**).

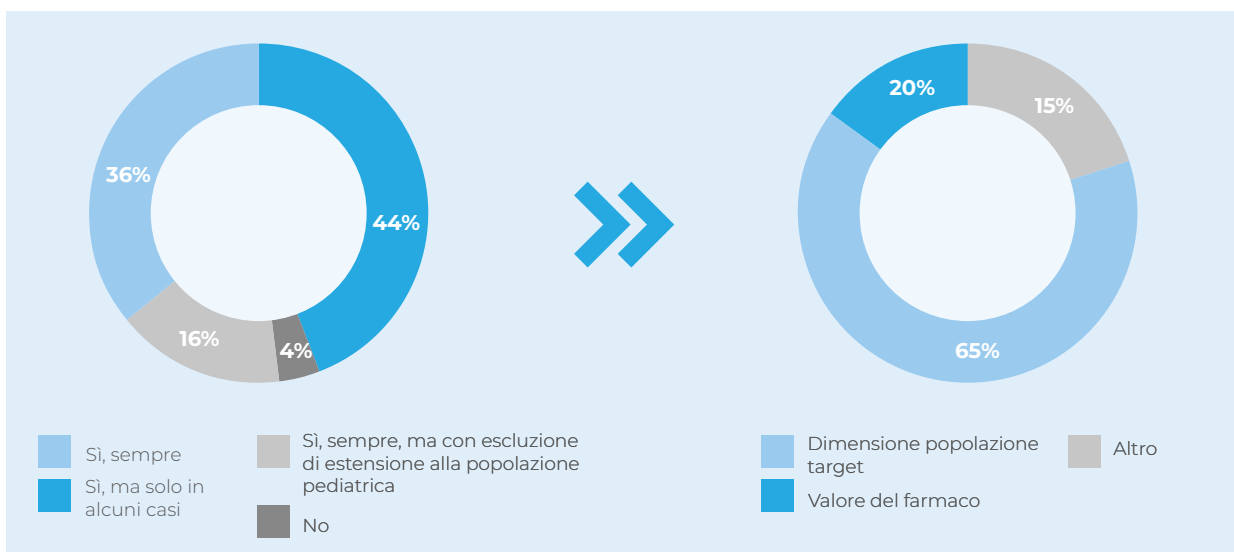
Figura 3 ● Profilo dell'organizzazione dei rispondenti



Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

Per il 36% dei *responder* il prezzo (e/o lo sconto sul prezzo) deve essere rinegoziato sempre, per il 16% in tutti i casi con l'eccezione della estensione di indicazione alla popolazione pediatrica. Per il 44% sarebbe opportuno prioritizzare la rinegoziazione ai casi di estensione importante della popolazione target e di differenziale rilevante del valore nella nuova indicazione approvata (**Figura 4**).

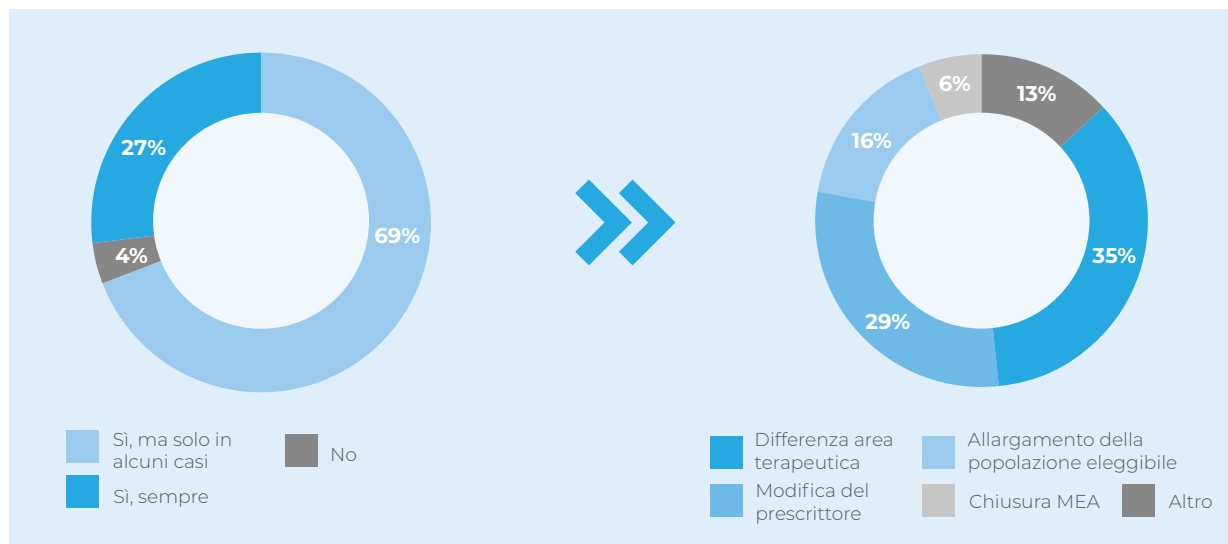
Figura 4 ● Necessità di rinegoziare il prezzo



Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

La maggior parte dei rispondenti (69%) ritiene che le altre condizioni di accesso (registri, accordi di rimborso condizionato, centri e specialisti autorizzati alla prescrizione, ecc.) vadano rinegoziati, soprattutto se la nuova indicazione si riferisce ad aree terapeutiche diverse e se cambiano i prescrittori (**Figura 5**).

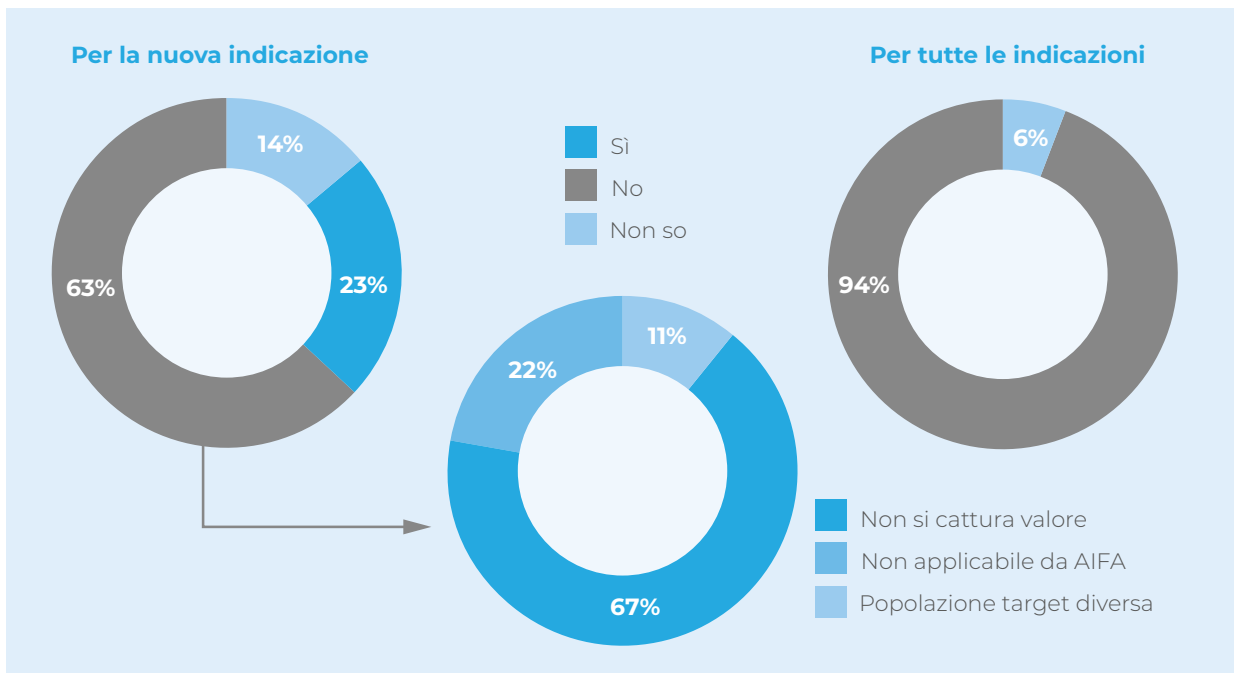
Figura 5: Necessità di rinegoziare le condizioni di accesso diverse da prezzo e sconto



Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

Il 63% dei responder non è favorevole a tagli prezzo (e/o incremento sconti) automatici in caso di estensione di indicazione, 94% in caso di applicazione a tutte le indicazioni approvate per il farmaco). Con un approccio di taglio prezzi automatico verrebbe trascurato il valore del farmaco nella nuova indicazione e sarebbe necessario, pur in presenza di automatismi, prevedere *ex ante* dei complessi meccanismi di taglio prezzi/aumento sconti per fasce di estensione della popolazione target (**Figura 6**).

Figura 6 • Taglio automatico dei prezzi (e/o aumento automatico di sconti per estensione di indicazioni)

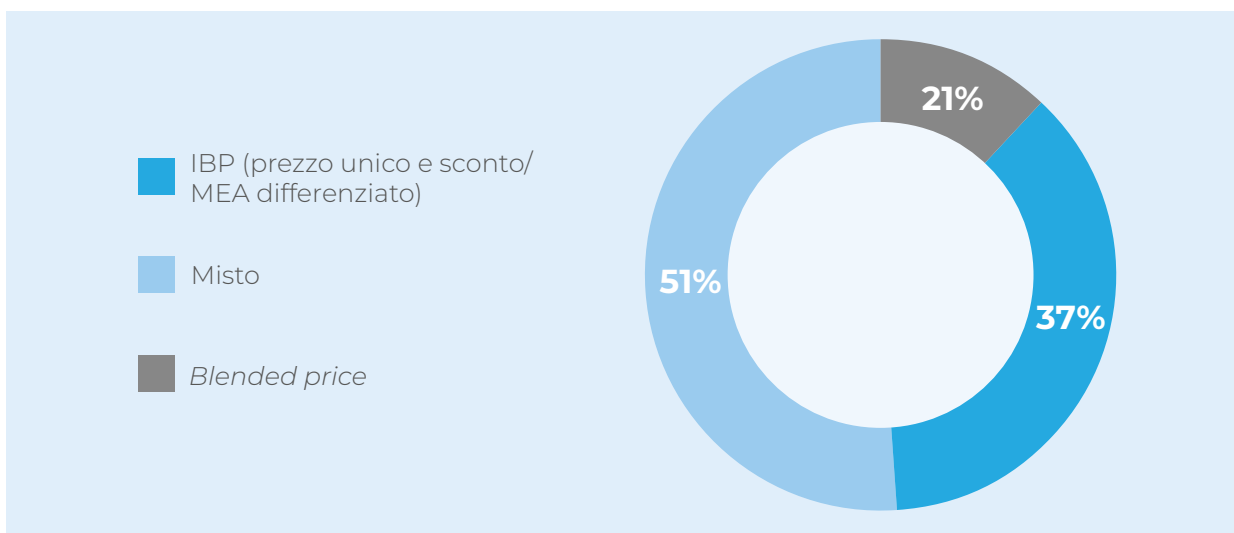


Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

Rispetto ai modelli di *pricing* i *responder* hanno espresso una preferenza per IBP rispetto a *blended price* (37% contro il 12%), ma il 51% considera preferibile un approccio misto (Figura 7), ovvero che:

- adotta, a seconda delle esigenze, l'uno o l'altro modello;
- combina i due modelli.

Figura 7 • Preferenza per modelli di pricing per estensione di indicazione



Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

Riconoscimento del valore per indicazione e maggiore coerenza tra prezzo e valore sono i punti di forza riconosciuti al modello di IBP, mentre la maggiore semplicità rappresenta l'aspetto più citato a favore di un approccio *blended price* (Figura 8).

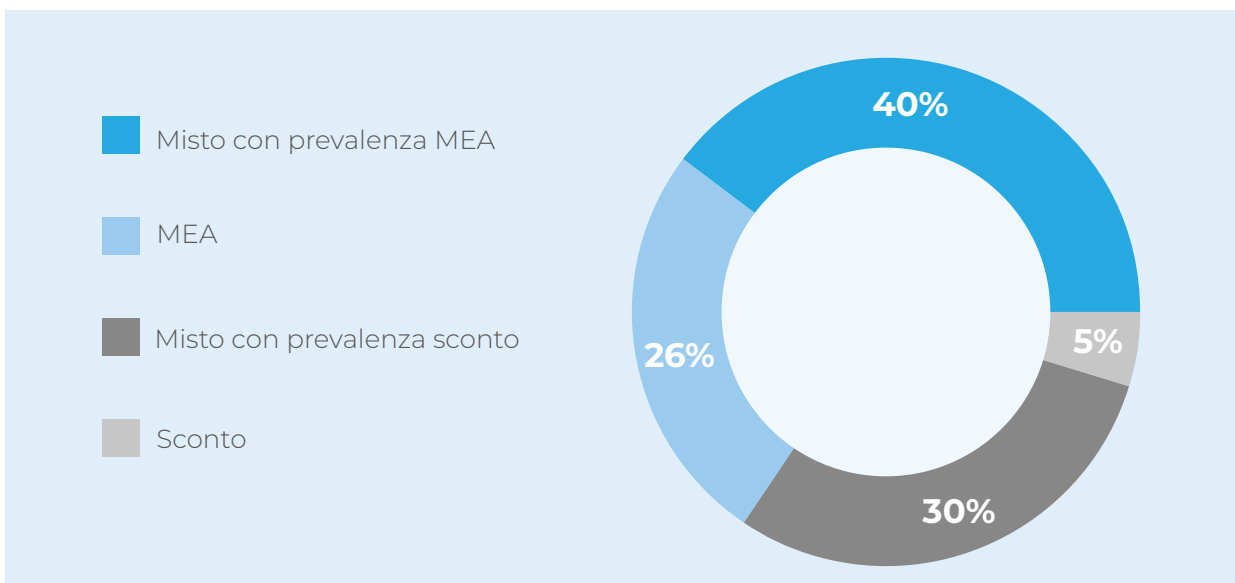
Figura 8 • Vantaggi e svantaggi citati per modelli di pricing per estensione di indicazione



Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

Con riferimento all'approccio IBP, è stato chiesto ai responder di esprimere un'opinione sull'uso di sconti o MEA differenziati per indicazione. Il 70% non ha dato una chiara indicazione di preferenza, specificando che sarebbe preferibile un approccio misto. Il 26% ha espresso una preferenza per i MEA ed il 5% per lo sconto. Ai primi si riconosce il merito di affrontare in modo flessibile l'accesso al farmaco e di "assicurare" il pagatore sull'incertezza sull'esito clinico e/o economico, allo sconto il vantaggio di essere una soluzione più semplice da gestire (Figura 9).

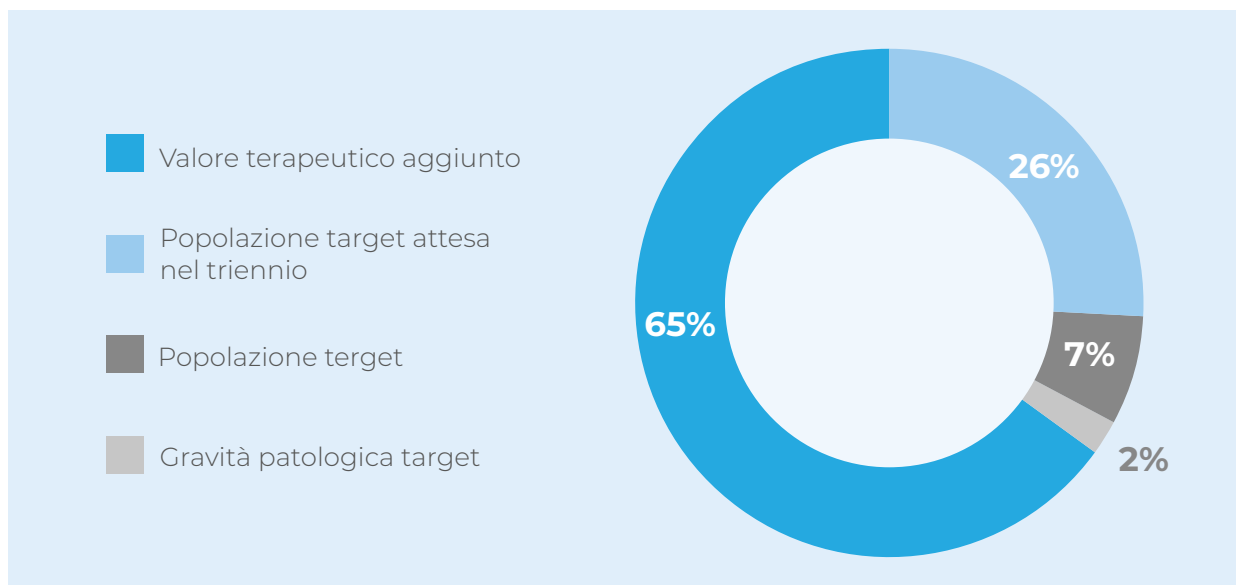
Figura 9 • Preferenza per MEA o Sconti nell'applicazione del IBP



Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

Rispetto invece al modello *blended price* è stato chiesto ai *responder* di esprimere un'opinione sul criterio di ponderazione delle indicazioni. La dimensione del valore terapeutico aggiunto è il criterio auspicato dal 65%, in quanto considerato più "equo" ed ancorato al valore (pari/diverso peso per pari/diverso valore). Il 33% ritiene preferibile la dimensione della popolazione *target* come fattore di ponderazione, in quanto più coerente con un approccio di impatto sulla spesa (**Figura 10**).

Figura 10 • Fattori di ponderazione in caso di approccio *blended*



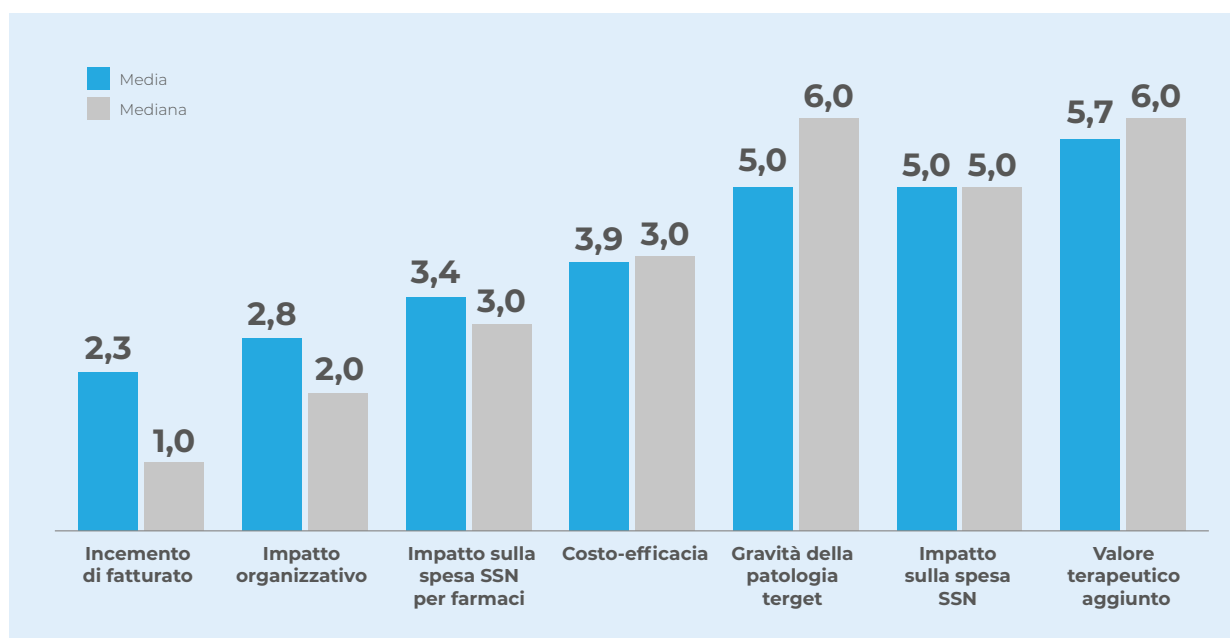
Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

Infine, è stato chiesto ai soci ISPOR Italy Rome Chapter di classificare in ordine di importanza (da 1 - più importante a 7 - meno importante) i domini valutativi e negoziali del prezzo del farmaco con nuova indicazione:

- gravità della patologia *target*;
- valore terapeutico aggiunto rispetto ad alternative disponibili sul mercato;
- costo-efficacia rispetto ad alternative disponibili sul mercato;
- impatto sulla spesa SSN;
- impatto sulla spesa SSN per farmaci;
- impatto sul modello organizzativo;
- incremento di fatturato dell'azienda generato dall'estensione di indicazione.

Dall'analisi del *ranking* medio e mediano emerge come l'incremento del fatturato aziendale sia l'aspetto percepito come più rilevante, mentre il valore terapeutico aggiunto come quello meno importante (Figura 11). È evidente l'incongruenza tra questa risposta e quelle fornite per le precedenti domande, che hanno messo in evidenza come il valore del farmaco nella nuova indicazione sia sistematicamente considerato fattore-chiave per il *pricing*. È quindi presumibile che la domanda sia stata interpretata in termini di fattori che contano oggi maggiormente nella valutazione e processo negoziale in Italia e non di quelli che si auspica debbano contare di più.

Figura 11 • Ranking medio e mediano su aspetti da considerare nella ri-negoziazione del prezzo in caso di estensione di indicazione*



*Classificati dal più importante (1) al meno importante (7)

Fonte: nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022

Un altro dato curioso è la rilevanza attribuita all'impatto organizzativo, seconda sola all'incremento di fatturato per le imprese. Nella domanda era inteso come effetto sull'organizzazione del percorso del paziente (es. somministrazioni meno impegnative), ma è presumibile che sia stato interpretato come impatto sulla gestione amministrativa dell'accesso (es. complessità dei MEA e conseguente ripiego su sconto come soluzione più agevole).

Entrambi gli aspetti sono stati discussi durante il Congresso di ISPOR Italy Rome Chapter ed è emerso che in effetti la domanda non è stata correttamente interpretata, pur essendo stata validata da due potenziali responder.

6

CONCLUSIONI



6. CONCLUSIONI

(a cura di Claudio Jommi)

Il presente documento ha analizzato il tema della regolazione di P&R di farmaci in occasione dell'estensione di indicazione, con un *focus* sullo scenario italiano. Si tratta di un fenomeno sempre più diffuso, data la versatilità di diversi farmaci (in particolare, di quelli biologici) e che, insieme ad altri processi innovativi (introduzione di nuove molecole e di nuove formulazioni di quelle già esistenti) ed all'evoluzione del valore relativo di farmaci già esistenti sul mercato, rende il *pricing* e la sua regolazione sempre più dinamici. Negoziare il P&R in un contesto così dinamico è molto complesso, sia per le imprese, sia per i soggetti valutatori/negoziatori, con riflessi sui pagatori effettivi dei farmaci e sui pazienti.

Il gruppo di lavoro ha affrontato il tema con approccio:

- retrospettivo, guardando alla letteratura esistente, al posizionamento dell'Italia nel contesto internazionale, all'effetto che le nuove indicazioni hanno su tempi negoziali e prezzi effettivi di cessione al SSN;
- prospettico, interfacciandosi con i soci ISPOR Italy Rome Chapter per catturare la loro opinione sul futuro della regolazione del P&R ad estensione di indicazione e proponendo un modello strutturato di regolazione che integri un approccio *value-driven* e *budget-impact driven*.

46

In estrema sintesi, emerge una preferenza di principio per approcci strutturati, basati su IBP ed una tendenza all'uso diffuso di un approccio *blended*:


- sia perché un IBP richiederebbe la tracciatura dell'uso dei farmaci per indicazione che di fatto non avviene in nessuno nei principali Paesi Europei, se non in Italia, attraverso i registri farmaci;
- sia per la maggiore facilità di gestione operativa di un sistema *blended*.

Anche l'Italia è passata da un modello, riconosciuto come uno dei pochi a livello internazionale, di IBP (basato su sconti e/o MEA differenziati per indicazione) ad un modello *blended*.

Il rischio di un modello di *blended price* è che, in assenza di un approccio strutturato e che si richiami almeno in parte alla logica del prezzo commisurato al valore del farmaco (nella nuova indicazione e nelle indicazioni già lanciate sul mercato nel caso tale valore sia variato nel tempo), il prezzo sia rinegoziato solo o in prevalenza sulla base dell'incremento dei volumi attesi di vendita.


In prospettiva, è auspicabile un ribilanciamento a favore di un IBP, usato ovviamente laddove è opportuno farlo (sostanziale differenza del valore nelle diverse indicazioni) ed un recupero di MEA, oltre che dello sconto, come differenziazione dei prezzi effettivi di cessione per indicazione, laddove si riscontra l'utilità di agganciare al contratto di accesso una raccolta dati per rispondere all'incertezza al lancio del prodotto sul mercato.

ACRONIMI

A background graphic consisting of a network of interconnected nodes and lines. The nodes are represented by circles of varying sizes, and the lines are thin, light blue lines connecting the nodes. The overall effect is a complex, web-like structure that suggests connectivity and data flow. The color palette is primarily light blue and white.

ACRONIMI

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
BT	Bisogno Terapeutico
CdA	Consiglio di Amministrazione
CED	<i>Coverage with Evidence Development</i>
CHMP	<i>Committee for Human Medicinal Product</i>
CPR	Comitato Prezzi-Rimborso
CTS	Commissione Tecnico-Scientifica
DS	Deviazione Standard
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GU	Gazzetta Ufficiale
GUUE	Gazzetta Ufficiale Europea
IBP	<i>Indication-Based-Pricing</i>
H2H	<i>Head to Head</i> (trial di confronto con comparatore attivo)
MEA	<i>Managed Entry Agreement</i>
PEX	Prezzi ex-Factory
PLR	Performance-Linked-Reimbursement
P&R	Prezzo e Rimborso
QALYs	<i>Quality Adjusted Life Years saved</i>
QdP	Qualità delle Prove
R&S	Ricerca e Sviluppo
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
VTA	Valore Terapeutico Aggiunto

A background graphic consisting of a network of interconnected nodes and lines. The nodes are represented by circles of varying sizes and shades of blue, connected by thin, light blue lines. The overall structure is a complex, web-like pattern that fills the page.

ALLEGATO 1:

QUESTIONARIO UTILIZZATO NELLA SURVEY SU ISPOR ITALY ROME CHAPTER

ALLEGATO 1: QUESTIONARIO UTILIZZATO NELLA SURVEY SU ISPOR ITALY ROME CHAPTER

Profilo reswponder

Nome e Cognome

Organizzazione

Unità operativa di appartenenza

Ruolo

Numeri di anni di attività nel ruolo indicato

Numeri di anni da inizio attività lavorativa

1. In caso di estensione di indicazione, il prezzo (e/o lo sconto) di un farmaco deve essere ri-negoziato?

- Sì, sempre
- Sì, sempre, ma con esclusione di estensione alla popolazione pediatrica
- Sì, ma solo in alcuni casi*
- No

Una sola scelta

**Illustrare in quali casi tale rinegoziazione è necessaria*

2. In caso di estensione di indicazione, le altre condizioni di accesso (MEA, registri, centri di riferimento, specialisti di riferimento) devono essere ri-negoziate?

- Sì, sempre
- Sì, ma solo in alcuni casi*
- No

Una sola scelta

**Illustrare in quali casi tale rinegoziazione è necessaria*

Procedere con le domande seguenti solo se alla Domanda 1 non si è risposto "No"

3. Ordinare per importanza (da 1 – più importante a 7 – meno importante) gli aspetti da considerare nella ri-negoziazione del prezzo in caso di estensione di indicazione*

1. Impatto sulla spesa SSN per la nuova indicazione
2. Gravità della patologia target della nuova indicazione
3. Valore terapeutico aggiunto rispetto ad alternative disponibili sul mercato nella nuova indicazione
4. Impatto sul modello organizzativo della nuova indicazione
5. Incremento di fatturato dell'azienda generato dall'estensione di indicazione
6. Impatto sulla spesa SSN per farmaci per la nuova indicazione
7. Costo-efficacia rispetto ad alternative disponibili sul mercato nella nuova indicazione

**Il ranking deve essere completo e non devono esserci ex aequo*

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo non obbligatorio)

4. È auspicabile una semplificazione del processo negoziale che preveda un taglio automatico dei prezzi (od aumento degli sconti) per la nuova indicazione in funzione della dimensione della popolazione target?

- Sì
- No
- Non so

Una sola scelta

Usare lo spazio sottostante per motivare la risposta (campo obbligatorio)

5. È auspicabile una semplificazione del processo negoziale che preveda un taglio automatico dei prezzi (od aumento degli sconti) per tutte le indicazioni del farmaco in funzione dell'incremento della popolazione target per effetto dell'estensione di indicazione?

- Sì
- No
- Non so

Una sola scelta

Usare lo spazio sottostante per motivare la risposta (campo obbligatorio)

6. In caso di estensione di indicazione, la negoziazione del prezzo dovrebbe ispirarsi

- Ad una logica di *blended price* con rinegoziazione del prezzo unico (o revisione dello sconto) per tutte le indicazioni
- Ad una logica di prezzo per indicazione, con prezzo unico e sconto/MEA differenziati per indicazione
- Ad una logica mista che preveda una revisione del prezzo/sconto per tutte le indicazioni e uno sconto/MEA differenziati per indicazione

Una sola scelta

Usare lo spazio sottostante per motivare la risposta (campo obbligatorio)

7. Elencare nello spazio sotto quali sono i principali pro e contro del modello *“blended price”*

Usare lo spazio sottostante per indicare i pro

Usare lo spazio sottostante per indicare i contro

8. Elencare nello spazio sotto quali sono i principali pro e contro di un approccio basato su prezzo effettivo differente per indicazione

Usare lo spazio sottostante per indicare i pro

Usare lo spazio sottostante per indicare i contro

9. Nel caso di modello “prezzo effettivo differente per indicazione” con sconti/MEA è preferibile?

- Ricorrere sempre a sconti differenti per le diverse indicazioni
- Ricorrere sempre a MEA differenti per le diverse indicazioni
- Ricorrere a modello misto, con prevalenza di sconti differenti per le diverse indicazioni
- Ricorrere a modello misto, con prevalenza di MEA differenti per le diverse indicazioni

Una sola scelta

Usare lo spazio sottostante per motivare la risposta (campo obbligatorio)

10. Nel caso si dovesse applicare un approccio “blended price”, quale dovrebbe essere il criterio per determinare il “peso” attribuito ad ogni indicazione, ai fini del calcolo del nuovo prezzo (o sconto) medio ponderato?

- Gravità della patologia target (es. prognosi / impatto sulla qualità della vita)
- Valore terapeutico aggiunto rispetto ad alternative disponibili sul mercato
- Dimensione della popolazione target
- Dimensione della popolazione target che ci si attende di trattare nel triennio successivo alla negoziazione

Una sola scelta

Usare lo spazio sottostante per motivare la risposta (campo obbligatorio) e suggerire eventuali altri criteri per la ponderazione

