



COMBOCONNECT

BRIDGING ACCESS GAPS IN COMBINATION THERAPIES



PROGETTO IDEATO E REALIZZATO DA



IN COLLABORAZIONE CON



Il report del Progetto ComboConnect è il risultato di un progetto ideato e realizzato da **More Than Access (MTA)**, in collaborazione con **ISPOR Italy-Rome Chapter**, finalizzato all'analisi del contesto delle terapie combinate allo scopo di creare conoscenza e rispondere alle problematiche di accesso di queste terapie, minimizzare i rischi di ritardo e ottimizzare l'accesso dei pazienti alle cure.

Il report è stato presentato il 26 marzo 2025, durante l'evento istituzionale "**ComboConnect: Bridging Access Gaps in Combination Therapies**", tenutosi a Roma, presso l'Istituto Luigi Sturzo - Palazzo Baldassini.

Si ringraziano



Pier Luigi Canonico	Professore Emerito di Farmacologia, Università del Piemonte Orientale. <i>Past President</i> ISPOR Italy-Rome Chapter.
Annalisa Capuano	Direttore Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli".
Vito Ladisa	Direttore Struttura Complessa Farmacia Ospedaliera, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.
Andrea Marcellusi	<i>Assistant Professor</i> (RTT), Università degli Studi di Milano. Presidente ISPOR Italy-Rome Chapter.
Paola Minghetti	Direttrice Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano.
Claudio Jommi	Professore di Economia Aziendale e Direttore del Master in Discipline Regolatorie e Market Access in ambito Farmaceutico e Biotecnologico (DRMKA), Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale. Presidente Eletto ISPOR Italy-Rome Chapter.
Francesco Perrone	Direttore Struttura Complessa Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori "Pascale", Napoli. Presidente AIOM.
Patrizia Popoli	Dirigente di Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma. <i>Former President</i> Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA (2015-2024).
Paolo Schincariol	Presidente Comitato Scientifico SIFACT (Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia). <i>Former Member</i> Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA (2015-2024).
Sonia Selletti	Avvocato presso Studio legale Astolfi e Associati, Milano.
Entela Xoxi	<i>Lecturer with Collaboration Agreement for Research Projects</i> , Università Cattolica del Sacro Cuore, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS).

Indice

Prefazione	6
Introduzione al report	8
Il contesto internazionale.....	13
Razionale del progetto <i>ComboConnect</i>	15
Metodologia.....	15
1. Analisi delle terapie combinate	20
1.1. Analisi quantitativa - Risultati.....	20
1.2. Analisi delle tempistiche.....	24
1.3. Analisi degli archetipi.....	29
2. Aspetti Legislativi e Regolatori	42
2.1. Introduzione.....	42
2.2. La questione dei differenti Marketing Authorization Holder (MAH): trial clinici, investimenti in R&D, richieste all'autorità regolatoria europea (EMA) e nazionale (AIFA).....	43
2.3. La questione della variazione dell'etichettatura (modifica del paragrafo 4.1 del RCP) di un solo medicinale coinvolto nella combinazione.....	45
2.4. La questione delle aree di rischio per le Aziende e per il SSN.....	46
2.5. Le aree di miglioramento a livello europeo e italiano.....	47
2.6. Spunti di riflessione e proposte.....	48
3. Aspetti Scientifici ed Economici	50
3.1. Introduzione.....	50
3.2. Mancanza di un quadro di HTA che consenta di passare dal value framework al value for money.....	51
3.3. Le incertezze nel dimensionare accuratamente efficacia e sicurezza dei medicinali e delle loro combinazioni.....	52
3.4. Le incertezze nella determinazione del prezzo di rimborso delle combinazioni: da una sottostima del valore a un ingiustificato esborso per la collettività.....	53
3.5. Riconoscimento dell'innovatività nelle terapie di combinazione.....	55

4. Aspetti Tecnici e Operativi	57
4.1. Introduzione	57
4.2. Criticità nel definire il nesso di causalità (causality assessment) tra medicinale e reazione avversa in caso di una combinazione	63
4.3. Impatto sulla prescrivibilità e appropriatezza prescrittiva	65
4.4. Criticità legate ai medicinali inclusi nei registri di monitoraggio nel caso di combinazioni	67
4.5. Rischi e criticità per i pazienti nel caso di combinazioni di farmaci.....	70
5. Survey ISPOR Italy-Rome Chapter.....	72
5.1. Introduzione.....	72
5.2. Il questionario.....	73
5.3. I risultati	78
6. Discussione	84
Conclusioni	94
Note al report.....	96



Prefazione

A cura di: **Pier Luigi Canonico** e **Claudio Jommi**

Le combinazioni di medicinali rappresentano un'importante opportunità per i pazienti e per i servizi sanitari, ma anche una rilevante sfida regolatoria e per la gestione dell'accesso.

Numerosi sono gli aspetti da tenere in considerazione, nonché le problematiche associate a ciascuno di questi aspetti, che si osserva essere spesso amplificate rispetto al contesto delle monoterapie.

Da un punto di vista farmacologico, è ben noto e riconosciuto l'approccio di somministrare contemporaneamente (o a breve intervallo di tempo) due o più principi attivi, generalmente con meccanismi d'azione diversi, allo scopo di ottenere effetti terapeutici potenziati e di aumentata rilevanza clinica, sia in termini di efficacia che di potenza, una minore incidenza di assuefazione e resistenza, ed anche una potenziale riduzione della tossicità, qualora sia possibile una riduzione delle dosi utilizzate per ogni singolo componente.

Tale pratica è stata storicamente applicata fin dagli albori della medicina moderna: basti pensare agli agenti chemioterapici come *trimetoprim* e *sulfametoxazolo* oppure *amoxicillina* e *acido clavulanico*, ma praticamente in tutte le aree terapeutiche, dalle patologie dismetaboliche quali diabete mellito e dislipidemie, alle patologie neuropsichiatriche (malattia di Parkinson, epilessie, psicosi), all'anestesia e all'analgesia, alle malattie cardiovascolari, dall'ipertensione all'insufficienza congestizia o coronarica), dalle malattie del sistema immunitario a quelle respiratorie o dell'apparato digerente. Infine, soprattutto in considerazione dei vantaggi terapeutici apportati, l'applicazione ha riguardato anche il campo dell'oncologia e dell'oncoematologia, dove i trattamenti polichemioterapici sono stati e sono ancora un punto di riferimento rilevante.

Per quanto la somministrazione di due o più molecole con meccanismi d'azione diversi possa portare a maggiori effetti terapeutici e/o minori eventi avversi, il valore terapeutico aggiunto non è però di per sé garantito a priori. Inoltre è molto complesso attribuire a ciascuna molecola il contributo all'eventuale incremento di efficacia rispetto all'uso delle stesse in monoterapia. La combinazione infine può aumentare e non ridurre gli eventi avversi e, nel caso tali eventi si verificano, esiste anche per essi un problema di attribuzione ad uno dei due farmaci combinati.

Dal punto di vista economico, una terapia combinata determina per definizione un significativo incremento sui costi, in particolare quelli legati al trattamento, influenzando sia il rapporto costo/beneficio per paziente trattato sia la sostenibilità complessiva. Ciò rende molto complessa la definizione delle condizioni di accesso delle terapie combinate, e, in particolare, del prezzo.

Tale complessità aumenta nel caso di terapie combinate sviluppate da aziende farmaceutiche diverse, in quanto l'azienda che detiene l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale già disponibile sul mercato e combinato con il nuovo medicinale potrebbe (i) non richiedere una variazione dell'AIC, configurandosi così un uso *off-label* in combinazione con il nuovo medicinale, e (ii) non essere disposta ad accettare una riduzione del prezzo del proprio medicinale, a favore del nuovo, rendendo difficile allineare il costo della terapia combinata al suo valore e alla sostenibilità complessiva.

Numerosi studi hanno esaminato le complessità regolatorie e di accesso delle terapie combinate, coinvolgendo esperti in materia. Questo report, pur mantenendo l'approccio multidisciplinare che ha caratterizzato i precedenti contributi, si differenzia per almeno tre aspetti principali. La discussione tra gli esperti è stata preceduta da una raccolta ed analisi di dati sulla disponibilità attuale di terapie combinate in Italia e sulle procedure di valutazione e negoziazione del prezzo e rimborso. Successivamente, tali dati hanno consentito di individuare diverse tipologie di terapie combinate, di classificarle in base al livello di complessità e di fornire un supporto alla discussione. Tale discussione non si è poi limitata a confermare - con il supporto dei dati raccolti - la complessità delle terapie in combinazione, ma ha cercato di individuare strategie per ridurre tale complessità e facilitare l'accesso ai pazienti. Considerando il continuo sviluppo di tali combinazioni terapeutiche, è importante che i decisori e i *policy-maker* riconoscano questa opportunità e adottino misure concrete per migliorare l'accesso a questi strumenti terapeutici innovativi.



Introduzione al report

Negli ultimi vent'anni, la ricerca scientifica e il progresso tecnologico hanno reso possibili cambiamenti significativi nei paradigmi di trattamento in numerose aree terapeutiche.

La velocità e la portata con cui questi cambiamenti si sono realizzati e continuano a progredire rivelano l'esistenza di un elevato *unmet need* in specifici ambiti terapeutici. Questi bisogni insoddisfatti necessitano di essere colmati attraverso strategie innovative e alternative, capaci di superare le limitazioni delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili (*standard of care*).

Alcune terapie combinate, o semplicemente combinazioni (terapie costituite da due o più "costituenti" o "componenti")¹, hanno contribuito in modo significativo a tali progressi. In molti casi, si sono rivelate delle strategie terapeutiche più efficaci, migliorando sensibilmente gli esiti clinici e semplificando la gestione di malattie complesse, con particolare rilevanza in ambito oncologico.

Il miglioramento dell'efficacia terapeutica è uno dei motivi principali che hanno portato all'adozione di queste terapie. Generalmente, la sinergia terapeutica tra più componenti caratterizzate da meccanismi d'azione diversi e spesso complementari consente di ottenere una migliore risposta clinica e un effetto più duraturo rispetto all'uso di un singolo agente terapeutico.

Inoltre, per alcune malattie complesse, che spesso richiedono approcci terapeutici articolati tanto quanto la loro stessa natura, le terapie combinate permettono la **personalizzazione dei trattamenti** in funzione delle esigenze specifiche di ciascun paziente. Nel contesto dell'oncologia, ad esempio, lo sviluppo delle conoscenze del profilo molecolare dei tumori, tramite l'identificazione di biomarcatori, e la crescente disponibilità di test genetici specifici, hanno reso possibile una individualizzazione della terapia attraverso la combinazione di più principi attivi, tenendo conto delle caratteristiche genetiche, dello stato di salute generale e delle risposte individuali ai medicinali, garantendo un intervento più mirato ed efficace². Questo approccio tiene conto delle caratteristiche genetiche, dello stato di salute generale e delle risposte individuali ai medicinali, garantendo un intervento più mirato ed efficace. Con l'identificazione di biomarcatori e la crescente disponibilità di test genetici, questo risulta ampiamente realizzabile.

1. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), "*Patient access to combination therapies*". Available at <https://www.abpi.org.uk/value-and-access/patient-access-to-combination-therapies>. [Ultimo accesso: 23 novembre 2024].
2. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, De P, Krie A, Piccioni DE, Miller VA, Ross JS, Benson A, Webster J, Stephens PJ, Lee JJ, Fanta PT, Lippman SM, Leyland-Jones B, Kurzrock R. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med.* 2019 May;25(5):744-750. doi: 10.1038/s41591-019-0407-5. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31011206; PMCID: PMC6553618.

Oltre alle combinazioni estemporanee, ovvero le somministrazioni separate di due o più principi attivi pur facenti parte della stessa terapia, le terapie di combinazione si presentano, spesso, in forma di *fixed-dose combination (FDC)*, ovvero associazioni (precostituite) a dosaggio fisso date dalla combinazione di due o più principi attivi all'interno di un'unica forma farmaceutica³. Questo tipo di terapie, pur non consentendo la modulazione di dosaggio delle singole componenti, riducendo quindi la possibilità di un aggiustamento su base individuale della terapia, hanno il vantaggio di poter favorire **l'aderenza allo schema terapeutico, diminuendo il *burden* associato al trattamento, specialmente nelle malattie croniche**^{4, 5, 6, 7}. Si pensi, a titolo di esempio, alle *single pill combination (SPC)*, che di fatto favoriscono l'assunzione di diversi medicinali in un'unica soluzione e permettono un miglior controllo della malattia, nonché la prevenzione di potenziali complicanze.

In definitiva, grazie all'azione sinergica delle loro componenti che agisce su diversi aspetti delle patologie (ovvero su diversi elementi intra e/o extracellulari) - in alcuni casi - le combinazioni risultano una strategia terapeutica fondamentale per migliorare gli esiti di salute dei pazienti.

Il potenziale delle terapie combinate di soddisfare il persistente bisogno terapeutico in determinate aree terapeutiche ha incentivato molti ricercatori clinici e anche numerose aziende a investire nella ricerca e nello sviluppo di queste combinazioni. In particolare, in ambito oncologico, sono state sviluppate combinazioni terapeutiche che integrano l'**immunoterapia** - come gli inibitori dei *checkpoint* immunitari, che potenziano la capacità del sistema immunitario di individuare e distruggere le cellule tumorali - **con la chemioterapia** o con **terapie *target***, mirate a specifiche mutazioni genetiche. Questi approcci combinati hanno migliorato significativamente la sopravvivenza in vari tipi di tumori, diventando indispensabili nel trattamento di melanomi, carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC), tumori alla mammella, etc.

Sebbene le terapie combinate abbiano trovato ampia applicazione in oncologia, il loro **potenziale è stato riconosciuto anche nel trattamento di numerose patologie non tumorali.**

Si può osservare un'evoluzione significativa nelle terapie combinate, con importanti progressi in aree come le **malattie infettive, in particolare il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Già a partire dagli anni 2000, le terapie antiretrovirali (ARV) hanno subito un notevole miglioramento.** In passato, i pazienti con HIV erano costretti ad assumere molte compresse ogni giorno, mentre oggi il trattamento *standard* prevede l'assunzione di SPC, che combinano diversi medicinali, tra cui inibitori della trascrittasi in-

3. Bruno G.M., Di Matteo S., Martinotti C., Valentino M.C., Colombo G.L. Il ruolo delle combinazioni a dose fissa in ambito cardiovascolare in Italia: aspetti farmacoeconomici, appropriatezza d'uso e aderenza di terapie antipertensive in single-pill (associazione fissa). 2024. CLINICO ECONOMICS; [33-52]. Available from: <https://clinicoeconomics.eu/wp-content/uploads/2024/09/il-ruolo-delle-combinazioni-a-dose-fissa-in-ambito-cardiovascolare-in-italia-aspetti-farmacoeconomici-appropriatezza-duso-e-aderenza-di-terapie-clinico-economics-vol19-2024-pag33-52.pdf>. [Ultimo accesso: 18 gennaio 2025].
4. Khatib R. et al. Open Heart. 2019 Jul 3,6(2) e000997; <https://openheart.bmj.com/content/6/2/e000997>
5. Khunti K et al. Diabetes Care. 2017;40(11):1588-1596/ Control: DISCOVER: Gomes MB et al. Diabetes Res Clin Pract. 2019; 151:20-32; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801474/>
6. Olsen MH et al. Lancet. 2016;388(10060):2665-2712 / Control: Mills KT et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. Circulation. 2016; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979614/>
7. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 013;34:2940-8 IQVIA RWD / Control : .Gitt AK et al. Eur J Prev Cardiol. 2012;19:221-30; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23907142/>



versa (sia nucleosidici che non nucleosidici), della proteasi o dell'integrasi. Questo ha portato ad un miglioramento dell'efficacia terapeutica e una significativa riduzione degli eventi avversi ⁸. Allo stesso modo, per l'epatite C sono stati introdotti gli antivirali ad azione diretta (DAA) ⁹, spesso somministrati in combinazione tra loro, per eliminare il virus in modo più rapido ed efficace. Questi medicinali hanno ridotto drasticamente la durata del trattamento e aumentato i tassi di risposta, permettendo ai pazienti con forme croniche avanzate della patologia, di recuperare la funzione epatica.

Nel trattamento del diabete di tipo 2 si utilizzano terapie combinate che prevedono medicinali di classi diverse, come metformina associate a inibitori SGLT-2, agonisti GLP-1, o insulina insieme ad altre terapie orali. Queste combinazioni si sono dimostrate sempre più efficaci nel mantenere il controllo glicemico e nel migliorare la salute cardiovascolare e renale, aspetti fondamentali per i pazienti diabetici ¹⁰.

In ambito cardiovascolare, sono state sviluppate combinazioni di ACE inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) con diuretici o calcio-antagonisti per il trattamento dell'ipertensione ¹¹. Allo stesso modo nella gestione della ipercolesterolemia, le combinazioni tra statine e inibitori PCSK9 hanno dimostrato significativi miglioramenti nel controllo lipidico e nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari ¹².

Questi sono solo alcuni esempi, ma ci sono molte altre applicazioni che si possono riscontrare in quasi tutte le patologie che colpiscono organi e apparati, dalle malattie neurologiche e psichiatriche, a quelle dell'apparato respiratorio, osteoarticolare, gastrointestinale, etc..

In definitiva, nel corso degli ultimi due decenni le terapie combinate sono diventate progressivamente più sofisticate, efficaci e personalizzabili. Grazie alla costante ricerca in campo medico, le combinazioni hanno permesso di sviluppare trattamenti associati ad *outcome* clinicamente rilevanti. L'innovazione continua nelle terapie combinate è essenziale per favorire ulteriori avanzamenti nel trattamento di patologie ad elevata severità.

Tuttavia, nonostante i progressi della ricerca e nell'innovazione tecnologica in questo settore, garantire l'accesso alle terapie combinate continua a essere un processo non privo di difficoltà. In particolare, le combinazioni tra medicinali con copertura brevettuale (ad alto costo), soprattutto quando includono un *add-on* (un nuovo medicinale che richiede l'ammissione alla rimborsabilità in combinazione con un altro già approvato e disponibile sul mercato) e un *backbone* (un medicinale già disponibile sul mercato il cui utilizzo è consolidato in diverse patologie e presenta, spesso, molteplici indicazioni terapeutiche) commercializzate

8. Eggleton JS, Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533/>
9. Cortese S, Arca M, Solinas A, Moretti GMR, Sanna ME, Moretti MDL. Le nuove associazioni di Antivirali ad Azione Diretta (DAA) per il trattamento dell'Epatite C. *GIFAC* 2016;30(3):152-157. doi 10.1721/2344.25134
10. Xie X, Wu C, Hao Y, Wang T, Yang Y, Cai P, Zhang Y, Huang J, Deng K, Yan D, Lin H. Benefits and risks of drug combination therapy for diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Dec 19;14:1301093. doi: 10.3389/fendo.2023.1301093. PMID: 38179301; PMCID: PMC10766371.
11. Taddei S, "La terapia di combinazione nell'ipertensione arteriosa: come tradurre le indicazioni delle linee guida nella pratica clinica quotidiana". Available at https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2018/04_2018/9.pdf
12. Calabrò P, De Ferrari GM, Romeo F, Indolfi C, Perrone Filardi P. Dalla rivoluzione delle statine alla terapia di silenziamento genico: 50 anni di evoluzione nella terapia di silenziamento genico: 50 anni di evoluzione nella terapia dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2022;23(7):481-490. doi 10.1714/3831.38165

da produttori (aziende farmaceutiche) diversi, presentano sfide di accesso specifiche in termini di approvazione, rimborso e prezzo.

Il processo di *Health Technology Assessment* (HTA) per le terapie combinate affronta, sia a livello internazionale che nazionale delle barriere che attualmente non sono affrontate né nei *framework* normativi esistenti o nei documenti di indirizzo forniti dalle autorità regolatorie ^{1, 13}.

Tra le principali sfide correlate al percorso di accesso, vi è *in primis* l'**assenza di procedure definite per attribuire e riconoscere il valore delle terapie combinate**. In particolare, non esistono criteri chiari per determinare il contributo delle singole componenti, **sulla base del quale dovrebbe essere definito il prezzo** secondo un approccio *Value-Based Pricing* ^{14, 15}.

Idealmente, ogni componente di una combinazione dovrebbe avere un prezzo proporzionato al beneficio che offre nell'uso combinato. Tuttavia, questo processo risulta complesso, soprattutto perché i dati clinici comparativi disponibili sono spesso limitati e poco informativi, e pertanto non sufficienti a supportare la richiesta di un premio di prezzo.

A seconda che si tratti di terapie già approvate come monoterapia e poi proposte per l'uso in combinazione, o dell'introduzione di un *add-on* ad un medicinale preesistente, la valutazione del valore della combinazione richiede ai pagatori di considerare diverse variabili ¹⁶.

Nel primo scenario, a titolo di esempio, si può supporre che ogni medicinale abbia un valore di "1" quando somministrato come monoterapia, con un prezzo proporzionale a tale valore e, dunque, pari a 1€. Se i due medicinali venissero utilizzati in combinazione, il valore totale riconosciuto potrebbe aumentare a 1,5. Tuttavia, mantenendo il prezzo unitario di 1€ per ciascun medicinale, il costo totale della combinazione sarebbe pari a 2€ (1€+1€), superando il valore incrementale stimato (1,5). In questo contesto, **la relazione diretta tra valore e prezzo viene meno, rendendo difficile per il pagatore considerare la combinazione come un'opzione economicamente sostenibile e vantaggiosa (*good value for money*)** ¹⁶.

Nel secondo scenario, si prenda in considerazione un medicinale già esistente il cui prezzo è fissato in base al valore aggiunto misurato in mesi di vita guadagnati. L'introduzione di un nuovo trattamento (medicinale *add-on*) in combinazione con il medicinale esistente permette un prolungamento della sopravvivenza di 12 mesi, il che implica anche una estensione della durata di trattamento con il medicinale già esistente (+12 mesi). Tuttavia, poiché quest'ultima è già resa disponibile a un **prezzo massimo, determinato dalla disponibilità a pagare del sistema per ogni mese di sopravvivenza aggiuntivo, il margine economico per coprire i costi del**

13. 1348P The main challenges and potential solutions to improving patient access to oncology combination therapies in Europe. Pistollato, M. et al. *Annals of Oncology*, Volume 33, S1155 - S1156.
14. Dankó D, Blay JY, Garrison LP. Challenges in the value assessment, pricing and funding of targeted combination therapies in oncology. *Health Policy*. 2019 Dec;123(12):1230-1236. doi: 10.1016/j.healthpol.2019.07.009. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31337514.
15. PMU54 CAN Current HTA Evaluation Frameworks Fairly Assess NOVEL-NOVEL Combination Therapies? Xia, T. et al. *Value in Health*, Volume 23, S61.
16. Latimer NR, Pollard D, Towse A, Henshall C, Sansom L, Ward RL, Bruce A, Deakin C. Challenges in valuing and paying for combination regimens in oncology: reporting the perspectives of a multi-stakeholder, international workshop. *BMC Health Serv Res*. 2021 May 3;21(1):412. doi: 10.1186/s12913-021-06425-0. PMID: 33941174; PMCID: PMC8091555.



nuovo trattamento risulta praticamente inesistente. Di conseguenza, anche in questo caso, la combinazione difficilmente sarebbe considerata *good value for money*, anche se il trattamento (medicinale) aggiuntivo fosse fornito gratuitamente (*not cost-effective at zero price*)^{16, 17}.

Di conseguenza, la complessità del processo negoziale aumenta ulteriormente quando si tratta di **combinazioni tra molecole con titolarità differenti in cui il backbone presenta molteplici indicazioni terapeutiche**. La principale criticità in questi casi riguarda la necessità di ridefinire il prezzo del backbone quando utilizzato in regime combinato. Teoricamente, esistono due approcci possibili:

1. *Blended price*: il prezzo viene uniformemente modificato per tutte le indicazioni terapeutiche;
2. *Indication-based*: il prezzo viene ridefinito specificamente per l'uso nella terapia combinata in valutazione.

Attualmente, i processi di valutazione e determinazione del prezzo per i trattamenti in combinazione si inseriscono nel medesimo contesto utilizzato per i medicinali in monoterapia, risultando dunque non del tutto adeguato. **La definizione di un prezzo specifico per combinazione/indicazione terapeutica sarebbe l'approccio più equo e vantaggioso per le aziende farmaceutiche, anche se la sua implementazione a livello del SSN risulta complessa**. Al momento, il modello predominante adottato dai payer per la ridefinizione del prezzo dei backbone nelle terapie combinate è il *blended price* (ovvero un prezzo unico calcolato come media ponderata dei prezzi per indicazione terapeutica). Questa scelta è giustificata dalla difficoltà di implementare meccanismi di maggiore flessibilità dei prezzi dei medicinali, **principalmente a causa del significativo burden amministrativo legato alla rendicontazione dei consumi e dei costi per ciascuna indicazione**.

Una regolamentazione specifica per i trattamenti in combinazione permetterebbe alle aziende farmaceutiche di allinearsi con le aspettative delle autorità, facilitando così un accesso rapido per i pazienti. In particolare, quando le molecole (medicinali) della combinazione appartengono ad aziende farmaceutiche diverse sorgono problematiche legate alla comunicazione tra le imprese (**dialogo interaziendale**), con possibili ripercussioni in termini di normativa antitrust e principi di concorrenza.

L'ambito delle combinazioni, in conclusione, solleva molteplici interrogativi che riflettono la complessità intrinseca del tema. Non esiste una soluzione unica per garantire un accesso equo, chiaro e trasparente ai trattamenti in combinazione. **È quindi fondamentale un'azione coordinata tra tutti gli stakeholder coinvolti - pazienti, aziende farmaceutiche, autorità regolatorie, organizzazioni di HTA, payer e il SSN - per promuovere un dialogo sinergico volto a risolvere le principali criticità e a definire percorsi condivisi e sostenibili**.

17. Davis S. Assessing Technologies That Are Not Cost-Effective at a Zero Price [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Jul. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310371/> . Accessed January 18, 2025.

Il contesto internazionale

In Europa, recentemente, diversi Paesi hanno avviato iniziative per affrontare le sfide dell'accesso alle terapie combinate ^{18, 19, 20}.

Nel **Regno Unito**, la *Association of the British Pharmaceutical Industry* sta cercando di implementare un metodo che favorisca l'accesso alle terapie combinate che presentano un costo troppo elevato. Questo approccio cerca di prevenire un potenziale fallimento del mercato, nei casi di:

1. combinazioni tra +2 principi attivi di medicinali brand, che abbiano dimostrato maggiori benefici clinici in combinazione rispetto al trattamento con i singoli agenti, alle quali è associato un prezzo 'combinato' ritenuto economicamente svantaggioso per l'approvazione da parte del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
2. combinazioni in cui il titolare della componente add-on, responsabile della presentazione della richiesta di accesso al NICE non sia in grado di fissare il prezzo del proprio prodotto in modo adeguato affinché la terapia combinata rimanga economicamente vantaggiosa.

In definitiva, nel quadro negoziale è prevista una struttura comunicativa tra le parti, basata sul **Commercial Transaction Approach**, in quanto è permesso all'azienda titolare dell'*add-on* di fare una proposta di prezzo al titolare del *backbone* e, in caso di assenso, le due aziende possono stipulare un accordo commerciale congiunto da presentare alle autorità. In assenza di tale "transazione commerciale", il rimborso non sarà concesso.

Nel novembre 2023, l'Autorità britannica per la concorrenza e i mercati (*Competition and Markets Authority*, CMA) si è espressa in merito alle discussioni sui prezzi tra i produttori che sviluppano una terapia combinata. La CMA ha dichiarato di non avviare indagini *antitrust* ai sensi del *Competition Act 1998* su specifiche forme di impegno tra produttori di medicinali condotte in buona fede e finalizzate a rendere disponibile una terapia combinata ai pazienti del NHS nel Regno Unito, laddove siano presenti determinate caratteristiche di mercato e siano soddisfatte particolari condizioni. Questa dichiarazione è la prima nel suo genere da parte di un'autorità garante della concorrenza e rappresenta una speranza per sostenere l'accesso dei pazienti del NHS britannico a terapie combinate efficaci.

In **Germania**, nell'ambito dell'ampia riforma prevista dalla norma di "*Stabilizzazione finanziaria del sistema di assicurazione sanitaria obbligatoria*" a partire da ottobre 2022, successivamente il governo ha introdotto un *rebate* del 20% (in vigore effettivamente dal maggio 2023) associato ai medicinali utilizzati in terapie combinate tra medicinali *brand-brand*. Ne è prevista l'applicazione per tutti i nuovi principi attivi lanciati dopo il 2011 in combinazione "a dose libera" (non come associazioni a dose fissa, ma

18. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), "*ACCESS TO ONCOLOGY COMBINATION THERAPIES IN EUROPE: MOVING FORWARD*". Available at <https://www.efpia.eu/media/dacdtile/medical-rationale-supporting-patient-access-to-novel-oncology-combination-therapies.pdf>
19. Ropes&Gray, "*Combination Therapies and Cost-Containment: a European Update*". Available at <https://www.ropesgray.com/en/insights/viewpoints/102j842/combination-therapies-and-cost-containment-a-european-update>
20. Solaman DA, Walker A, Alba S, Edoó H, Jommi C, Ratcliffe M. PP40 HTA Evaluations Of Combination Drugs: Positive Reimbursement Solutions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2018;34(S1):80-81. doi:10.1017/S0266462318002040.



commercializzati come singoli agenti) e non in combinazione con un biosimilare, approvati dal *German Federal Joint Committee* (G-BA), a cui non è stato riconosciuto alcun *added benefit* significativo o importante.

È stato previsto che lo sconto **non abbia alcun effetto sul prezzo di vendita** dei prodotti, che dunque rimangono quelli negoziati autonomamente dai produttori dei singoli medicinali, favorendo una **neutralità antitrust**. Al contrario, è definito un **pagamento retroattivo** alle casse di malattia, che compongono il sistema delle assicurazioni sanitarie, sulla base dell'effettivo utilizzo della terapia combinata in pratica clinica. Nonostante siano ben definite le regole da seguire, la logica del *rebate* nel contesto tedesco presenta alcune limitazioni, quali l'applicazione ristretta solo alle combinazioni che presentano specifici criteri di eleggibilità (elencati in precedenza) e l'aggiornamento dell'elenco delle terapie combinate riconosciute dal G-BA che continua al proseguire delle negoziazioni.

Similarmente, nell'ambito della "*Legge Finanziaria per la Sicurezza Sociale 2022*", anche la **Francia** ha introdotto un regolamento finanziario (*Mirror Rebate Framework*) che regola il rimborso delle terapie combinate che includono un *add-on* (ancora privo di AIC) e un *backbone* che possiede già l'AIC per l'indicazione in combinazione (*mirror usage*).

È prevista l'applicazione di questa procedura solo quando l'*add-on* privo di AIC per la combinazione risulta già presente nella *Liste-En-Sus* (elenco di medicinali ad alto costo utilizzati in ambiente ospedaliero ammissibili al rimborso) per almeno un'altra indicazione, e se il produttore del *backbone* della combinazione presenta una Domanda di Prezzo e Rimborso per la combinazione. L'AIC del *backbone* garantisce che il prezzo di rimborso e gli sconti obbligatori rimangano invariati, e dunque che vengano applicati in maniera "speculare" al medicinale privo di AIC quando utilizzato in combinazione. Ai fini dell'applicazione di questo regolamento, è necessaria la pubblicazione da parte del governo di Decreti che definiscano procedure, tempistiche e criteri di eleggibilità. Inoltre, si presuppone l'implementazione di sistemi di *tracking* dell'utilizzo "speculare" (*mirror usage*) da parte degli ospedali.

Infine, in **Belgio**, la proposta di *pharma.be* (*Association générale de l'industrie du médicament*) prevede una "procedura di rimborso speculare" (*Mirroring Reimbursement Solution*), data l'impossibilità di valutare le singole componenti delle terapie combinate simultaneamente, che comporta ritardi nell'accesso dei pazienti a tali trattamenti. Il *National Institute for Health and Disability Insurance (NIHDI)* manterrebbe il suo ruolo predominante nel processo di HTA, elaborando le informazioni provenienti da due (o più) produttori. La moderazione attraverso l'NIHDI garantisce discussioni più informate riguardo il valore delle combinazioni, le stime epidemiologiche e l'impatto sul *budget* (grazie al contributo di entrambe le aziende). *pharma.be* ritiene che questa soluzione possa garantire chiarezza e prevedibilità nel processo di valutazione delle terapie combinate, nonché una maggiore flessibilità delle valutazioni simultanee, non essendo obbligatorie.

Con specifico riferimento al contesto italiano, invece, non vi è attualmente in programma alcuna iniziativa inerente alle terapie combinate.

Razionale del progetto *ComboConnect*

Dato il riconosciuto bisogno di normative che regolino questo ambito, il **progetto *ComboConnect*** si pone l'obiettivo di analizzare il contesto delle terapie combinate e di produrre un report programmatico attraverso il coinvolgimento di esperti di regolatorio e legislazione farmaceutica, pagatori, economisti, farmacisti e clinici da presentare alle istituzioni, per creare conoscenza e rispondere alle problematiche di accesso di queste terapie, allo scopo di **minimizzare i rischi di ritardo** e **ottimizzare l'accesso dei pazienti alle cure**.

Sono stati identificati tre domini di approfondimento, che, per quanto specifici, presentano elementi di integrazione:

- 1. Legislativo e Regolatorio:** *framework* legislativo in vigore a livello europeo e nazionale e possibili rischi per le Aziende e per il SSN;
- 2. Scientifico ed Economico:** potenziali problematiche in fase di valutazione e di negoziazione con l'Agenzia regolatoria e possibili rischi correlati al *time-to-market*;
- 3. Tecnico e Operativo:** *focus* su temi, quali la farmacovigilanza, i registri di monitoraggio e l'impatto su prescrittori/decisori vs. pazienti.

Al fine di raggiungere l'obiettivo, il progetto è stato articolato in diverse fasi e attività, riportate nel dettaglio nel successivo paragrafo dedicato alla Metodologia. In definitiva, sono state condotte:

- 1.** un'analisi quantitativa, a partire dai dati riguardanti le combinazioni approvate nel *timeframe* 2018-2024, con l'obiettivo di raccogliere evidenze riguardo le tempistiche (*time-to-reimbursement*) e di identificare dei *case study* rilevanti e di comprenderne le dinamiche di accesso;
- 2.** un'analisi qualitativa, attraverso la realizzazione di diversi *Expert Board Meeting*, coinvolgendo un *panel* di esperti di rilevanza nazionale, al fine di raccogliere *insight* ed esperienze e di proporre delle soluzioni efficaci alle maggiori criticità rilevate correlate al tema oggetto di studio;
- 3.** una *survey* indirizzata ai soci ISPOR Italy-Rome Chapter, per raccogliere l'interesse e i diversi punti di vista sul tema, a supporto del presente report.

Metodologia

In base all'obiettivo del progetto *ComboConnect*, sono state implementate due diverse tipologie di analisi, quantitativa e qualitativa, e di seguito ne sono descritte le corrispondenti metodologie. I risultati delle analisi sono riportati nei successivi Capitoli del presente report.

Analisi quantitativa

Per l'analisi quantitativa, le fonti utilizzate per la raccolta dei dati disponibili a livello nazionale sulle combinazioni sono state principalmente:

- **Esiti Ufficio Procedure Centralizzate (UPC);**
- **Esiti della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS);**
- **Esiti del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR);**
- **Lista dei farmaci innovativi;**
- **Lista dei Registri di Monitoraggio attivi.**

In particolare, sono state incluse tutte le indicazioni di combinazione approvate nel periodo 2018-2024 (ultima commissione AIFA), fino al **data cut-off del 30 aprile 2024**.

È stato costruito un *database* in ambiente Microsoft Excel®, con l'obiettivo di tracciare l'*iter* approvativo-negoziale per ciascun medicinale di una stessa combinazione e, di conseguenza, di comprendere le dinamiche ed eventuali disomogeneità nel percorso di accesso nazionale.

Originariamente, nell'analisi si prevedeva unicamente l'inclusione di combinazioni tra medicinali *brand* (ad alto costo). Pertanto, dall'analisi primaria sono state escluse tutte le combinazioni:

- con chemioterapia;
- con medicinali a brevetto scaduto per i quali siano disponibili generici o biosimilari;
- con altre procedure (es. plasmaferesi, radioterapia);
- con medicinali che non riportavano alcuna evidenza pubblica di negoziazione;
- multiple (combinazione con >2 principi attivi);
- approvate a livello EMA, ma rimborsate solo per la monoterapia a livello AIFA.

Dato il sempre più crescente impiego in pratica clinica di medicinali che prevedono l'utilizzo in combinazione di 3 o più principi attivi, successivamente il campione è stato ampliato includendo le combinazioni multiple che presentassero almeno un principio attivo di un farmaco ad alto costo in associazione, o qualora i medicinali in *add-on* costituissero una combinazione di per sé già nota e in uso consolidato. In tutti gli altri casi, le combinazioni multiple sono state escluse dall'analisi così come effettuato nell'analisi primaria.

Sono state incluse altresì le indicazioni di combinazioni con medicinali che non presentassero alcuna evidenza pubblica di negoziazione e le combinazioni con medicinali a brevetto scaduto per i quali siano disponibili farmaci equivalenti o biosimilari.

Sono state tracciate le seguenti caratteristiche dei medicinali inseriti nel *database*:

1. **cambio del *label* a livello EMA (presenza o meno dell'indicazione nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP);**
2. ***status* di innovatività (Innovatività Piena, Potenziale, Non Innovativo o Non richiesta; laddove non applicabile, è stata inserita la dicitura “Non applicabile”);**
3. **attivazione di un registro di monitoraggio (SI, NO o Non applicabile);**
4. ***status* di rimborsabilità (SI [Classe A o H], NO [Classe C] o Non applicabile);**
5. **codice ATC (I Livello);**
6. **tipologia di procedura AIFA (Nuova Entità Chimica [NEC], Estensione di indicazione o Modifica Registro);**
7. ***status* di medicinale orfano (SI o NO);**
8. **inserimento nell'Elenco dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ai sensi della Legge n. 648/96 (SI o NO).**

Una volta popolato il *database* con le informazioni sopra elencate, per ciascuna indicazione inclusa nel campione d'analisi sono state tracciate, ove possibile, le tempistiche di approvazione, al fine di analizzare la durata del percorso di accesso in ogni sua fase [NB: laddove si riporta “*prima data utile*”, si fa riferimento alla prima data disponibile in GU per ciascuna fase del procedimento, in quanto in numerosi casi erano presenti molteplici date di sottomissione del Dossier e/o parere CTS/CPR; questo può essere dovuto alla discussione di diverse indicazioni per uno stesso medicinale durante un unico procedimento di valutazione e negoziazione]:

- dalla ***Dossier submission*** alla ***CTS opinion***: tempo (espresso in giorni) che intercorre dalla data di deposito della Domanda di Prezzo e Rimborso in AIFA da parte del *Marketing Authorization Holder (MAH)* e la data di parere espresso da parte della CTS, entrambe reperibili dalla Gazzetta Ufficiale (GU). Nei casi in cui in GU fossero presenti molteplici date che identificassero diversi *iter* negoziali per uno stesso medicinale (es., medicinale con molteplici indicazioni che presentavano estensione di indicazione), è stata considerata la prima data utile (*best case*);
- dalla ***CTS opinion*** alla ***CPR opinion***: tempo (espresso in giorni) che intercorre dalla data di parere espresso da parte della CTS (o *best case*) alla data di parere reso da parte del CPR (o *best case*);
- dalla ***CPR opinion*** alla ***CdA opinion***: tempo (espresso in giorni) che intercorre dalla data di parere reso da parte del CPR (o *best case*) alla data di deliberazione da parte del Consiglio di amministrazione (CdA);
- dalla ***CdA opinion*** alla ***OJ publication***: tempo (espresso in giorni) che intercorre dalla data di deliberazione da parte del CdA alla pubblicazione della Determina in GU.

Ove possibile, l'analisi è stata implementata con la mappatura degli esiti intermedi, quali *Apertura Procedura CTS* e *Istruttoria CPR*, per tracciare in modo più accurato il processo valutativo e negoziale delle combinazioni.

Tuttavia, essendo la maggior parte dei medicinali associati a molteplici indicazioni e data l'impossibilità di risalire in GU al numero identificativo di pratica per ciascuna indicazione, questa analisi non è stata effettuata (limite dello studio).

La **durata dell'intero procedimento** è stata, dunque, definita come il tempo, espresso in giorni, dalla data di deposito del Dossier alla data di pubblicazione in GU della decisione finale sulla rimborsabilità o mancato accordo.

È opportuno chiarire che le tempistiche tracciate potrebbero essere caratterizzate da un *bias* interpretativo, in quanto nella durata della prima fase del procedimento viene fatto rientrare anche il tempo di **verifica amministrativa (check)** altrimenti non quantificabile.

Al fine di semplificare la metodologia dell'analisi, si riporta di seguito la **Figura 1** con i *check point* significativi dell'intero procedimento (*standard*) di valutazione e negoziazione in Italia, specificando le informazioni presenti e non nel database costruito e dunque considerate per l'analisi.

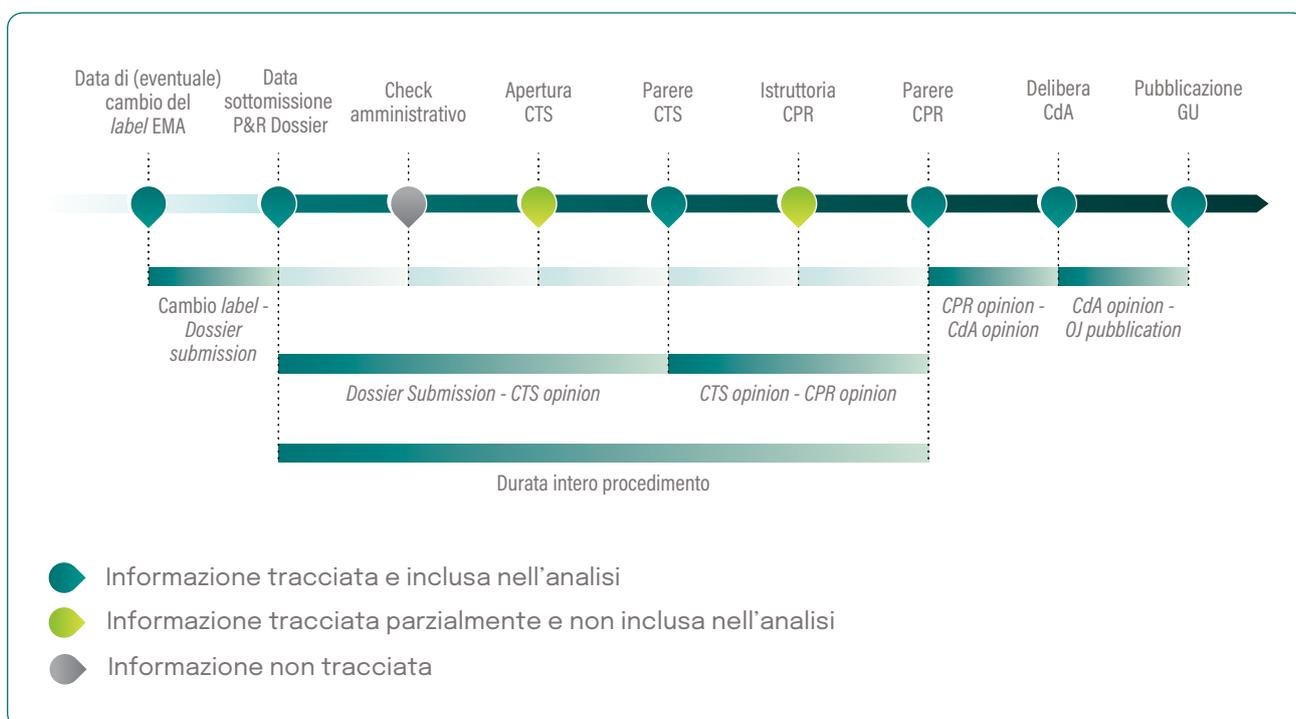


Figura 1. Procedimento di valutazione e negoziazione in AIFA.

Infine, sulla base di due criteri principali, quali **cambio del label EMA** e **identità del MAH** (diverso o uguale per i due medicinali in combinazione), le indicazioni selezionate sono state classificate secondo specifici archetipi (n=4), al fine di identificare *case study* rilevanti e, di conseguenza, comprendere le dinamiche di accesso dei medicinali coinvolti:

- **Archetipo 1:** casi di combinazioni in cui entrambi i medicinali presentano il cambio del *label* EMA e la titolarità dei prodotti appartiene allo stesso MAH;
- **Archetipo 2:** casi di combinazioni in cui entrambi i medicinali presentano il cambio del *label* EMA e la titolarità dei prodotti appartiene a MAH differenti;

- **Archetipo 3:** casi di combinazioni in cui il cambio del *label* EMA avviene solo per uno dei due medicinali, ma la titolarità dei prodotti appartiene allo stesso MAH;
- **Archetipo 4:** casi di combinazioni in cui il cambio del *label* EMA avviene solo per uno dei due medicinali e la titolarità dei prodotti appartiene a MAH differenti.

I risultati dell'analisi quantitativa sono riportati nel Capitolo 1.

Analisi quantitativa

Parallelamente all'analisi di carattere quantitativo, il progetto *ComboConnect* ha previsto il coinvolgimento di diverse figure di rilevanza nazionale (regolatori, pagatori, economisti, farmacisti e clinici), al fine di raccogliere *insight*, esperienze, spunti di riflessione e di miglioramento correlati al tema oggetto di studio. Nonostante non sia stata esclusa una possibile integrazione tra i diversi aspetti, a partire dai tre domini principali elencati in precedenza, gli esperti coinvolti hanno fornito un'analisi qualitativa sul tema.

È stata prevista la realizzazione di diversi *Expert Board Meeting* (n=3):

- *First (preparatory) board meeting:* in cui sono stati presentati i risultati preliminari dell'analisi quantitativa e raccolti spunti di implementazione dai punti di vista **Scientifico, Economico, Legislativo e Regolatorio**;
- *Second (intermediate) board meeting:* in cui sono stati presentati i risultati preliminari dell'analisi quantitativa e raccolti spunti di implementazione dell'analisi dai punti di vista **Tecnico e Operativo**;
- *Final (closure) board meeting:* in cui sono stati presentati i risultati finali dell'analisi e raccolti spunti finali per la stesura del presente report.

Dunque, a seguito dei citati incontri, sono stati raccolti i contributi qualitativi del panel di esperti, i quali sono riportati nei capitoli successivi del presente report.

I risultati dell'analisi qualitativa sono riportati nei Capitoli 2, 3, 4.

Attività e analisi parallele del progetto

Parallelamente all'analisi dei dati, è stata prodotta una *survey* veicolata e divulgata tramite *ISPOR Italy-Rome Chapter* indirizzata ai soci, al fine di raccogliere l'interesse e i diversi punti di vista sul tema. Il contenuto della *survey* e i risultati sono riportati nel Capitolo 5.

1.

Analisi delle terapie combinate

A cura di: **Giorgio Casilli, Marika De Nigris, Dario Lidonnici**

1.1. Analisi quantitativa - Risultati

Descrizione del campione

In totale, sono state tracciate 149 indicazioni.

In base ai criteri di inclusione/esclusione sono state analizzate 82 (55%) indicazioni (41 combinazioni) ed escluse 67 (45%) indicazioni:

- Combinazioni approvate a livello EMA, ma rimborsate solo in monoterapia a livello AIFA (n=3, 2%);
- Combinazioni con chemioterapia (n=12, 8%);
- Combinazioni con altre procedure (es. plasmateresi, radioterapia) (n=26, 17%);
- Combinazioni multiple (>2 principi attivi di medicinali non ad alto costo) (n=26, 17%).

Tra le 82 indicazioni considerate nell'analisi, dunque, sono state incluse:

- Combinazioni multiple (>2 principi attivi di almeno un medicinale ad alto costo) e i relativi principi attivi in *add-on* (n=8, 5%);
- Combinazioni con medicinali che non riportavano alcuna evidenza pubblica di negoziazione e i relativi principi attivi in *add-on* (n=8, 5%);
- Combinazioni con medicinali generici e/o biosimilari e i relativi principi attivi in *add-on* (n=26, 17%);
- Combinazioni tra medicinali per i quali l'indicazione era presente per entrambi nelle principali fonti considerate per l'analisi (es., entrambi i medicinali presenti nel *report* dell'innovatività per la medesima indicazione) (n=40, 27%).

Nella **Figura 1.2.1** viene riportato graficamente il processo di selezione del campione.

01

149

Indicazioni totali

- Esiti Ufficio Procedure Centralizzate (UPC);
- Esiti della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS);
- Esiti del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR);
- Lista dei farmaci innovativi;
- Lista dei Registri di Monitoraggio attivi.

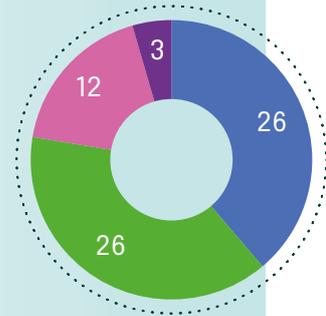
PERIODO 2018-2024

02

69

Indicazioni escluse

- Associazioni con altre procedure
- Associazione multiple (no brand)
- Associazioni con chemioterapia
- Monoterapia

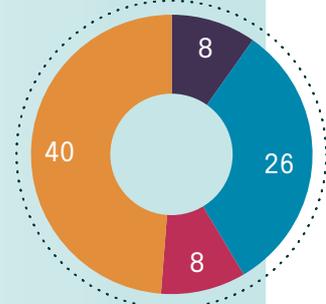


03

82

Indicazioni selezionate

- Overlapping
- Associazioni con generici/biosimilari
- Associazioni multiple (brand)
- Associazioni con medicinali non negoziati



41 COMBINAZIONI

Associazioni con medicinali che non presentano un cambio del label EMA e che non hanno mai avviato un percorso di negoziazione in AIFA.

Associazioni multiple con almeno un medicinale brand.

Entrambi i medicinali in combinazione inclusi nei documenti AIFA per la stessa indicazione.



Nella **Figura 1.2.2** viene riportata una *overview* in formato grafico della classificazione del campione selezionato in base a diversi criteri.

Delle 82 indicazioni selezionate:

1. in 60 (73%) è stato riscontrato un **cambio del label in RCP a livello EMA**, mentre per 22 (27%) l'indicazione selezionata non risultava presente nel RCP del prodotto. Si noti che la maggior parte di questi medicinali rientravano nella categoria di indicazioni per cui non vi era evidenza pubblica di negoziazione;
2. 12 (15%) riportavano uno **status di innovatività** Piena, 9 (11%) di innovatività Condizionata o Potenziale e 16 (20%) di Non innovativo. Per 24 (29%) indicazioni non risultava alcuna richiesta di riconoscimento del carattere di innovatività, in quanto non presenti nella Lista dei farmaci innovativi aggiornata periodicamente dall'Agenzia. Infine, per 21 (26%) indicazioni non è stato possibile tracciare lo *status* di innovatività, trattandosi di medicinali senza evidenza pubblica di negoziazione per le indicazioni selezionate;
3. 43 (52%) riportavano un **Registro di monitoraggio in stato Attivo**. Per 25 (30%) indicazioni non è stato possibile tracciare l'esistenza di un Registro di monitoraggio. Infine, 14 (17%) indicazioni non riportavano l'attivazione di un Registro, non essendo presenti nella Lista dei Registri di Monitoraggio attivi pubblicati periodicamente dell'Agenzia;
4. 52 (63%) risultavano **rimborsate** a livello nazionale, di cui 13 in Classe A e 39 in Classe H; 8 (10%) risultavano non rimborsate (Classe C) (n.b., per 2 combinazioni e 4 indicazioni, entrambi i medicinali risultavano non rimborsati). Mentre, per 22 (27%) non è stato possibile tracciare lo *status* di rimborsabilità, in quanto non vi era evidenza pubblica di negoziazione per le indicazioni specifiche;
5. in base alla **classificazione per I Livello di codice ATC**, 4 (5%) rientravano nella classe *J - "Anti-infettivi per uso sistemico"*, 66 (80%) rientravano nella classe *L - "Antineoplastici e immunomodulatori"* e 12 (15%) nella classe *R - "Apparato respiratorio"*;
6. in base alla **tipologia di procedura AIFA**, 19 (23%) riguardavano Nuove Entità Chimiche, 41 (50%) Estensione di indicazione e 2 (2%) riguardavano una Modifica del Registro (in particolare, per un'indicazione si trattava di una "*Modifica delle condizioni e modalità di monitoraggio nell'ambito dei registri AIFA*", per l'altra di "*Integrazione del registro di monitoraggio AIFA*"). Mentre, per 20 (24%) non è stato possibile tracciare la tipologia di procedura nazionale, in quanto non vi era evidenza pubblica di negoziazione per le indicazioni specifiche;
7. 15 (18%) risultavano associate a **medicinali orfani**, mentre una quota più elevata di 67 (82%) indicazioni non risultavano associate a medicinali orfani;
8. solo 3 (4%) risultavano inserite nell'**Elenco dei medicinali a carico del SSN ai sensi della Legge n. 648/96** (n.b., per 1 combinazione entrambi i medicinali risultavano inseriti nell'Elenco).

L'analisi delle tempistiche è stata effettuata su 55 indicazioni, in quanto per 27 la data di deposito del Dossier di Prezzo e Rimborso non era disponibile in GU. Inoltre, è opportuno ricordare i limiti principali dell'analisi,



Figura 1.2.2. Classificazione del campione selezionato.



frutto di alcuni *bias* di selezione: (1) la tempistica media totale potrebbe essere distorta dalla mancanza di alcune informazioni, quali le date dei pareri CTS, CPR o CdA, che in alcuni casi non erano disponibili; (2) la mappatura degli esiti intermedi, quali *Apertura Procedura CTS* e *Istruttoria CPR*, è stata possibile solo per un numero ristretto di indicazioni, per cui non è stata inclusa nell'analisi; (3) la tempistica media di valutazione CTS risulta in tutti i casi sovrastimata, in quanto non è stato possibile reperire la durata effettiva della verifica amministrativa effettuata a monte dell'iter approvativo.

1.1.1. Analisi delle tempistiche

In media le combinazioni hanno impiegato in totale **467 giorni per essere disponibili sul mercato**. Come riportato nella **Figura 1.2.3.**, il tempo di valutazione in CPR, dunque l'*assessment* economico e negoziazione del prezzo, è risultato più elevato rispetto al tempo di valutazione in CTS, ossia l'*assessment* scientifico (235 vs 152 giorni). I tempi di valutazione da parte del CdA e i tempi di pubblicazione in GU, non sono risultati significativi e di impatto sulla tempistica totale (37 e 42 giorni, rispettivamente).

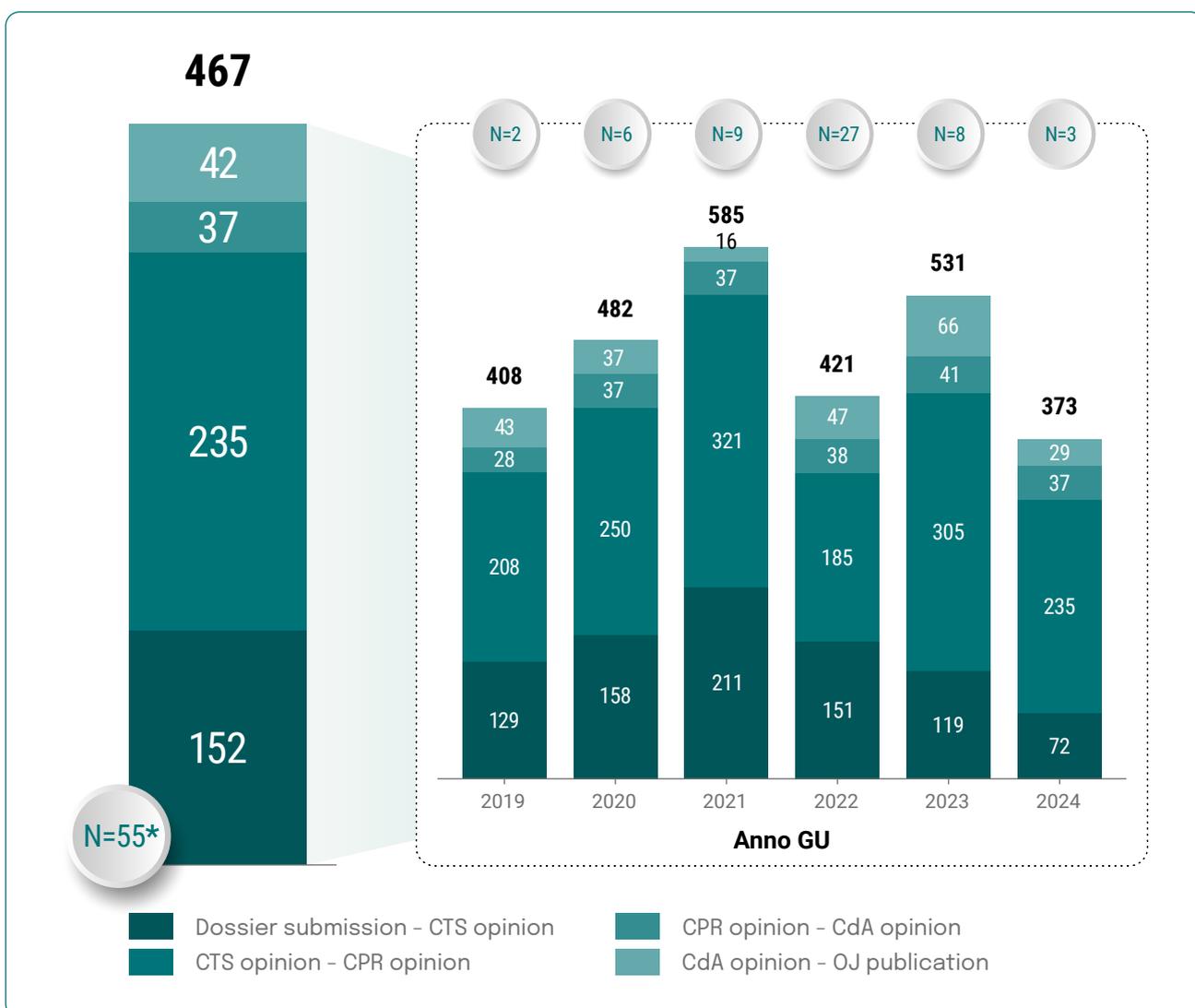


Figura 1.2.3. Durata media (giorni) del percorso di valutazione e negoziazione delle combinazioni.

* Per 27 indicazioni la data di sottomissione del Dossier non era disponibile.

La **Figura 1.2.3** illustra la durata media della valutazione e negoziazione per le combinazioni in base all'anno di pubblicazione della GU. Nel 2021, è stata raggiunta una durata massima di 585 giorni. La bassa numerosità delle osservazioni non consente di effettuare valutazioni di significatività delle differenze tra i diversi anni.

In base alla tipologia di innovatività riconosciuta alle indicazioni selezionate, non sono state riscontrate particolari differenze rispetto alla tempistica media totale, indicando di fatto l'inesistenza di un *iter* agevolato per i medicinali innovativi (**Figura 1.2.4**).

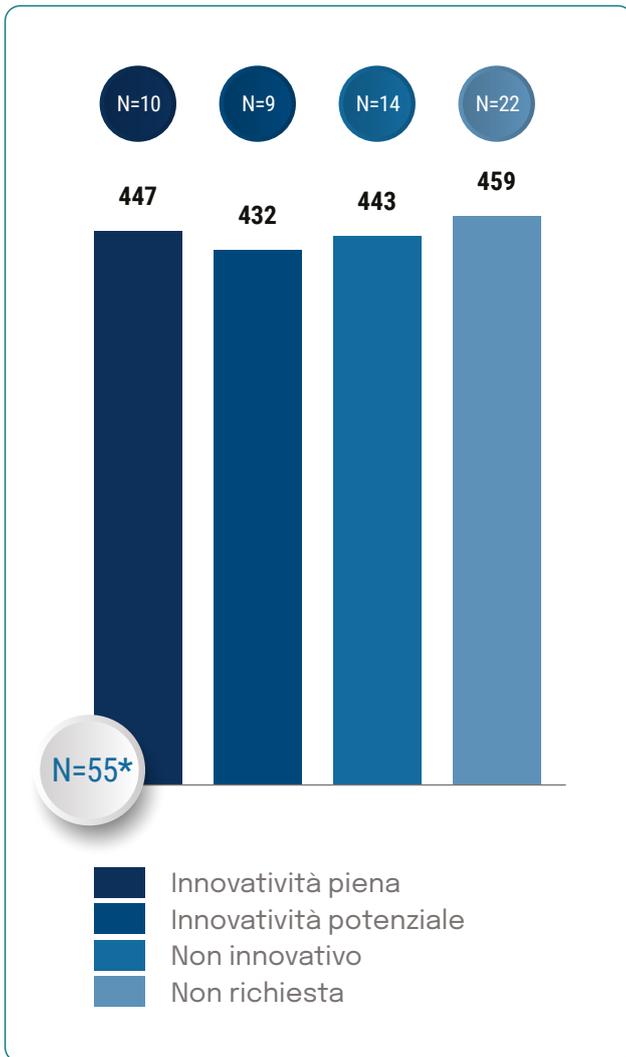


Figura 1.2.4. Durata media (giorni) del percorso di valutazione e negoziazione delle combinazioni per *status* di innovatività.

* Per 27 indicazioni la data di sottomissione del Dossier non era disponibile.

Nella **Figura 1.2.5.** è riportato il dettaglio di una sotto analisi condotta sulle tempistiche medie in base alla categoria di appartenenza delle indicazioni di combinazione:

1. Con medicinali generici/biosimilari;
2. Con medicinali senza alcuna evidenza pubblica di negoziazione;
3. Tra medicinali con la stessa titolarità di MA;
4. Tra medicinali con titolarità diversa di MA.

In generale, non è stata osservata una differenza significativa tra le categorie nelle tempistiche relative alle fasi intermedie del percorso di valutazione e negoziazione. Le tempistiche di *assessment* economico (*CTS opinion-CPR opinion*) sono risultate le più impattanti in tutte le categorie. Ad eccezione della seconda categoria, in cui la valutazione CTS ha raggiunto mediamente circa 300 giorni di valutazione, determinando tempistiche complessivamente più lunghe rispetto alle altre categorie (624 giorni); tuttavia, l'analisi si riferisce ad un campione estremamente ristretto per poter effettuare speculazioni di significatività statistica.

Come atteso, una tempistica maggiore rispetto al totale è stata osservata per le combinazioni tra medicinali con titolarità diverse (504 giorni), indicando una potenziale maggiore complessità del percorso di negoziazione, anche se la differenza maggiore riguarda la valutazione da parte di CTS (che, come specificato, comprende il controllo amministrativo da parte degli Uffici AIFA) rispetto a quella di CPR.



Per quanto riguarda le combinazioni con medicinali generici/biosimilari, contrariamente a quanto atteso, sono state osservate tempistiche medie simili a quelle complessive.

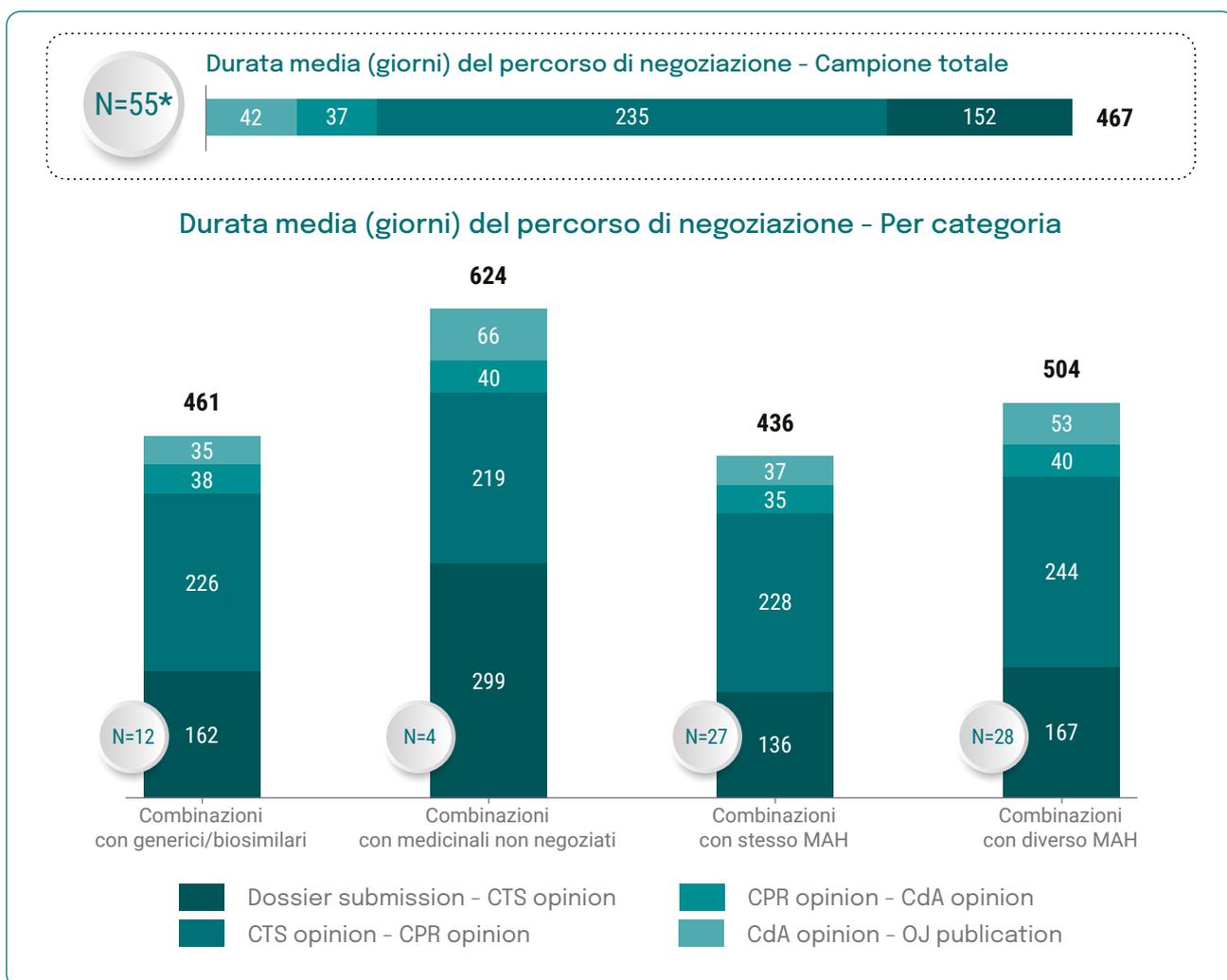


Figura 1.2.5. Durata media (giorni) del percorso di valutazione e negoziazione delle combinazioni per categoria.

* Per 27 indicazioni la data di sottomissione del Dossier non era disponibile.

Data la scarsa numerosità del campione, ma soprattutto per verificare la presenza di potenziali *outlier* che spiegherebbero al meglio il dato riscontrato, per ciascuna categoria è stato ritenuto opportuno effettuare un'analisi aggiuntiva sulle **tempistiche mediane** osservate, al fine di catturare al meglio la variabilità dei dati (**Figura 1.2.6.a.**).

In questo caso la tempistica mediana totale relativa al percorso di combinazioni con generici/biosimilari è risultata più lunga rispetto all'overall (421 vs 399 giorni), in cui la valutazione da parte della CTS ha richiesto un tempo maggiore rispetto a quella osservata nel campione totale (156 vs 124 giorni).

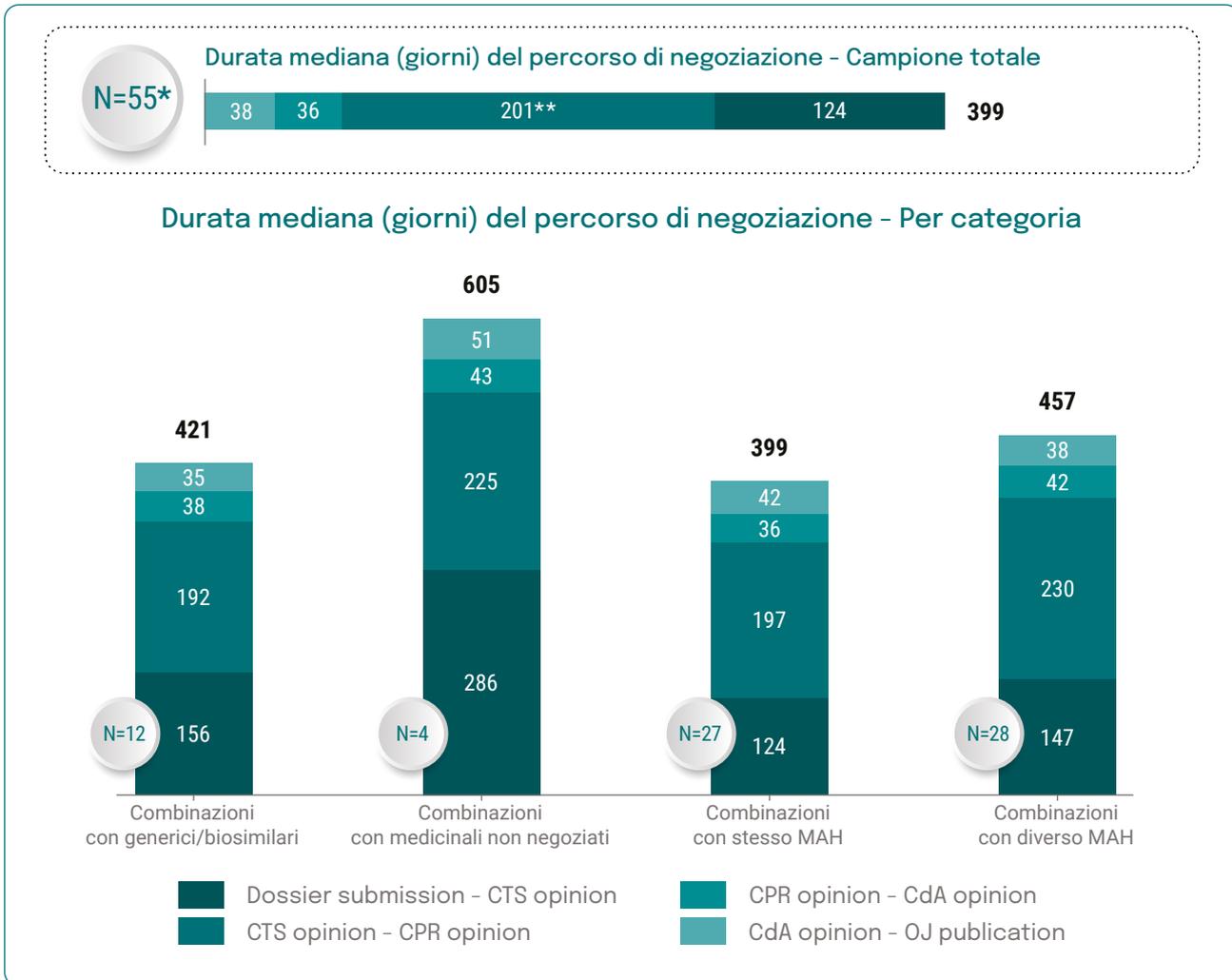


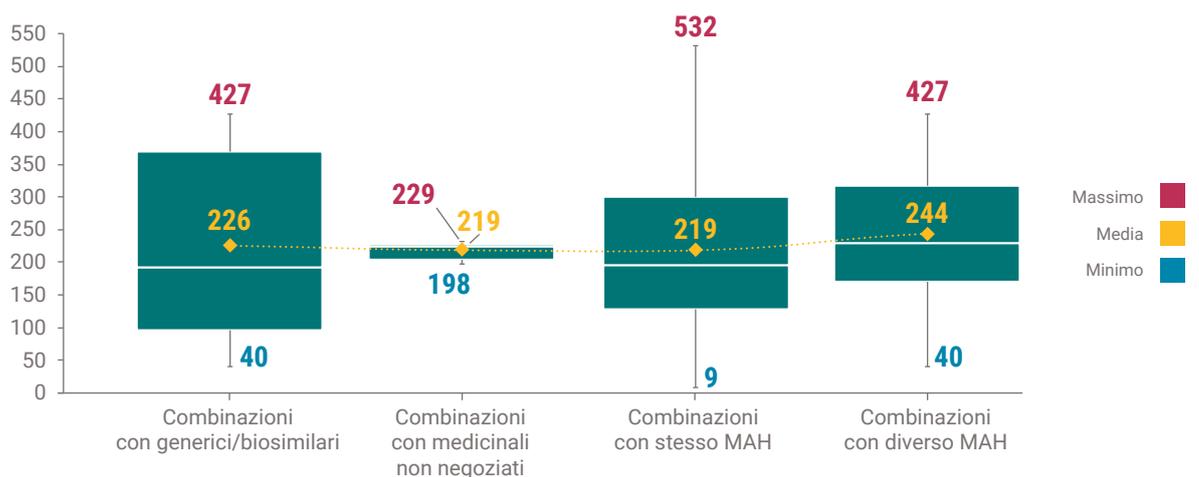
Figura 1.2.6.a. Durata mediana (giorni) del percorso di valutazione e negoziazione delle combinazioni per categoria.

* Per 27 indicazioni la data di sottomissione del Dossier non era disponibile.

** La durata mediana potrebbe essere soggetta a *bias* data la presenza di medicinali con molteplici indicazioni nella medesima negoziazione, a cui non può essere attribuita con certezza una data precisa in cui le commissioni hanno espresso il parere.

In base alla mediana, il dato interessante riguarda la valutazione CPR, che nel caso delle combinazioni con generici/biosimilari è risultata associata ad una tempistica minore rispetto a quella osservata nel campione totale (192 vs 201 giorni) e nelle altre categorie (**Figura 1.2.6.b.**). In linea con quanto osservato, si può, dunque, concludere che **l'assessment economico per le combinazioni con generici/biosimilari risulta di fatto più semplice e rapido, così come quello per le combinazioni tra medicinali con la stessa titolarità, rispetto al tempo di assessment richiesto per le altre tipologie di combinazioni.**

Durata mediana (giorni) della valutazione CPR - Per categorie



	11	4	27	28
N				
Mediana	192	225	196	230
Media (DS)	225,54 (134,50)	219,25 (14,29)	218,78 (164,20)	243,74 (106,13)
IC95%	[146,06; 305,03]	[205,24; 233,26]	[156,84; 280,71]	[204,43; 283,05]

Figura 1.2.6.b. Durata mediana (giorni) della valutazione CPR delle combinazioni per categorie.

Cercando riscontro in letteratura riguardo i dati relativi alle tempistiche di approvazione e di accesso al mercato a livello nazionale, i risultati sopra riportati sono stati confrontati con quanto contenuto nel “Rapporto sulle Tempistiche delle Procedure di Prezzo e Rimborso dei Farmaci nel periodo gennaio 2018-2022”, pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco ad aprile 2023 ²¹.

In generale, nel periodo 2018-2022, è stata riscontrata una tempistica media totale (*giorni impiegati dalla data di sottomissione all’ultimo aggiornamento di data di pubblicazione in GU*) per tutte le tipologie negoziali (esclusi generici, copie o importazioni parallele) pari a **327 giorni (mediana=294 giorni)**, ossia **140 giorni in meno rispetto alle tempistiche emerse dalla presente analisi per le combinazioni (467 giorni)**. Ciò testimonia che il processo di valutazione e negoziazione da parte dell’Agenzia, ha comportato tempistiche maggiori per le terapie combinate. Inoltre, il dato AIFA includendo anche il dato relativo ad “Associazioni di principi attivi noti”, il differenziale effettivo risulterebbe ancora maggiore, in quanto il dato AIFA al netto delle combinazioni sarebbe minore.

21. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), “Rapporto sulle Tempistiche delle Procedure di Prezzo e Rimborso dei Farmaci nel periodo gennaio 2018-2022”. Available at https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/2023.04.27_Rapporto_procedure_prezzi_rimborso_farmaci_2018-2022.pdf

Tuttavia, i dati non risultano del tutto sovrapponibili, poiché l'analisi effettuata da parte dell'Agenzia non tiene conto di tutte le tipologie negoziali, sottostimando dunque l'impatto delle negoziazioni relative ai medicinali generici. Ancora, i dati sono caratterizzati da un'elevata variabilità (min. 1 giorno, max. 1.648 giorni; DS=200,8) che, seppur in parte risulta mitigata dalla numerosità del campione (n=1.551 pratiche), necessita di un approfondimento più accurato.

Il dato interessante ricavato dal suddetto Report, riguarda le "Associazioni di principi attivi noti", per le quali viene analizzato un campione simile a quello considerato nella presente analisi in termini di numerica (n=45 pratiche) nel periodo 2018-2022.

Tenendo conto del tempo necessario per la verifica amministrativa (pari a 7,6 giorni in media [mediana=3 giorni]), per l'intero procedimento (pari a 349,9 giorni in media per questa tipologia negoziale [mediana=327,5 giorni]) e la trasmissione in GU (pari a 84,3 giorni in media per questa tipologia negoziale [mediana=50 giorni]), la tempistica totale di accesso per questa categoria di medicinali risulterebbe **in media uguale a circa 441,8 giorni (mediana=380,5), dato del tutto in linea con quanto osservato nella presente analisi.**

Tuttavia, risulta necessario un approfondimento per comprendere le caratteristiche del campione analizzato dall'Agenzia.

1.1.2. Analisi degli archetipi

Come già specificato, le indicazioni selezionate sono state classificate secondo specifici archetipi (**Figura 1.2.7**), al fine di identificare *case study* rilevanti e, di conseguenza, comprendere le dinamiche di accesso dei medicinali coinvolti.

Le variabili considerate per la selezione degli archetipi sono state:

- la presenza di un **cambio del *label* EMA**, avvenuto **per entrambi i medicinali coinvolti nella combinazione (YES/YES) o per un solo medicinale (YES/NO)**;
- **stessa identità del MAH per i medicinali coinvolti nella combinazione (YES) o differente MAH (NO).**

Inoltre, si ritiene utile specificare che, in base ai criteri di inclusione/esclusione precedentemente riportati, l'analisi degli archetipi è stata condotta su 82 indicazioni (41 combinazioni), al contrario di quanto effettuato per l'analisi delle tempistiche, effettuata sul campione totale pari a 55 indicazioni.

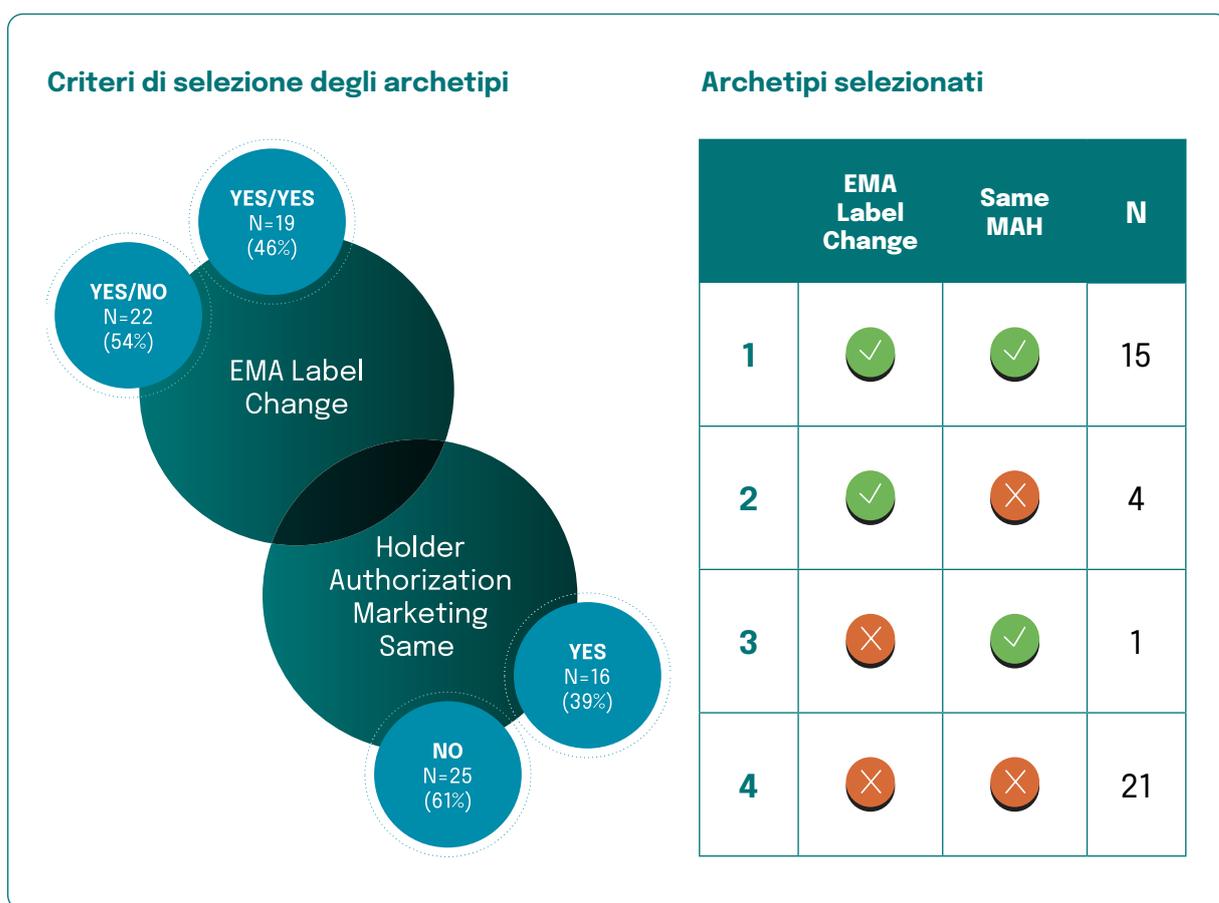


Figura 1.2.7. Criteri di selezione e archetipi identificati.

Archetipo 1

Nei casi di combinazioni in cui entrambi i medicinali presentano il cambio del *label* EMA e la titolarità dei prodotti appartiene allo stesso MAH, non vi sono particolari problematiche da considerare: da un punto di vista regolatorio e negoziale non sono previste specifiche criticità che possano ostacolare il percorso di accesso.

In tutti i 15 casi analizzati (combinazioni), il MAH ha depositato il Dossier P&R contemporaneamente per entrambi i medicinali. Tuttavia, in 2 casi su 15, la data di deposito non era disponibile (combinazioni escluse dalla stima della durata media totale del procedimento) e in 4 casi su 15, data la presenza in GU di molteplici date di deposito del Dossier di Prezzo e Rimborso, è stata considerata la prima data utile (*best case*) come *starting point* del procedimento. Dunque, al netto dei primi due casi esclusi, per tutte le altre combinazioni considerate per entrambi i medicinali è stata osservata una congruenza tra le date di sottomissione del Dossier, riscontrando dunque una sovrapposizione del percorso negoziale in AIFA (durata media=**409 giorni**).

Anche tra le valutazioni da parte della CTS e del CPR e i pareri finali del CdA, è stata osservata una sovrapposizione, essendo avvenuti nella stessa fase per entrambi i medicinali, così come la pubblicazione in GU. Tuttavia, in 3 casi su 15, la data del parere finale del CdA non era disponibile.

Per quanto riguarda l'assessment dell'innovatività, è stata riconosciuta l'innovatività piena in 5 casi (con contemporanea attivazione del registro di monitoraggio) (Nota: per 2 delle 5 indicazioni della combinazione KAFTRIO® + KALYDECO® lo stato di innovatività è stato valutato per sottopopolazioni del label EMA più ampio). L'innovatività potenziale è stata riconosciuta in 1 caso, in 4 casi non è stata riconosciuta e in 5 casi non è stata richiesta.

Di seguito si riporta un dettaglio delle combinazioni considerate in questo archetipo (Figura 1.2.8) e in appendice un dettaglio sulle indicazioni considerate nell'analisi.



Figura 1.2.8. Archetipo 1 - casi selezionati e analizzati.

Archetipo 2

Sono stati identificati 4 case study (Figura 1.2.9), opportunamente approfonditi successivamente, riguardanti combinazioni in cui entrambi i medicinali presentano il cambio del label EMA e la titolarità dei prodotti appartiene a MAH differenti. Da questo archetipo emergono in maniera evidente le differenze di percorso negoziale tra medicinali add-on e backbone con differente titolarità di AIC, accennati in precedenza.

In generale, nei casi di MAH differenti sono attese differenze nelle tempistiche totali e delle fasi intermedie dei procedimenti di valutazione e negoziazione del backbone e dell'add-on.

In 3 casi, nonostante i due MAH abbiano depositato il Dossier in date differenti, per tutti i medicinali considerati il parere finale della CTS si è ve-



rificato (presumibilmente) nella stessa fase in base alla prima data utile disponibile (*best case*). Tuttavia, è importante notare che il MAH che ha depositato il Dossier prima (medicinale *add-on*) ha atteso in **media 65 giorni** (rispetto al medicinale *backbone*) per essere discusso in CTS.

Tempi più lunghi sono stati osservati per le valutazioni in CPR per i medicinali *backbone* (pembrolizumab, nivolumab). Poiché in GU sono riportate diverse indicazioni per lo stesso medicinale, l'Agenzia potrebbe aver atteso il deposito dei Dossier riferiti ad altre indicazioni per effettuare un'unica valutazione economica per le intere molecole (approccio *blended price*).



Figura 1.2.9. Archetipo 2 - casi selezionati e analizzati.

Sebbene i medicinali *add-on* abbiano ottenuto per primi il parere positivo del CdA, la pubblicazione in GU è avvenuta **111 giorni dopo**, nella stessa data di pubblicazione del *backbone* associato.

Per quanto riguarda l'*assessment* dell'innovatività, è stata riconosciuta l'innovatività potenziale in 1 caso, mentre in 2 casi non è stata richiesta. Nel caso rimanente (lenvatinib+pembrolizumab) non è stata richiesta l'innovatività per lenvatinib e di conseguenza non è stata riconosciuta a pembrolizumab che ne aveva fatta richiesta.

Archetipo 2.a: KEYTRUDA® (pembrolizumab) + LENVIMA® (lenvatinib)

In questo caso, *Eisai Europe Ltd.* ha depositato il Dossier di P&R appena un giorno dopo la modifica del *label* EMA. Mentre, *Merck Sharp & Dohme* (MSD) ha atteso almeno 70 giorni per depositare il Dossier P&R dopo l'estensione di indicazione approvata in EMA.

Nonostante il differenziale nei tempi di deposito del Dossier tra le due aziende (**59 giorni**), il parere finale della CTS è avvenuto (presumibilmente) nella stessa fase (*best case*).

Sono stati osservati tempi più lunghi per le valutazioni da parte del CPR (319 giorni per lenvatinib vs 414 giorni per pembrolizumab). Poiché pembrolizumab presentava diverse indicazioni all'interno della GU, come detto in precedenza, l'Agenzia potrebbe aver atteso la presentazione di altre indicazioni per effettuare un'unica valutazione per l'intera molecola.

Sebbene lenvatinib abbia ottenuto per primo il parere positivo del CdA, la pubblicazione in GU è avvenuta 111 giorni dopo, nella stessa data di pubblicazione osservata per pembrolizumab.

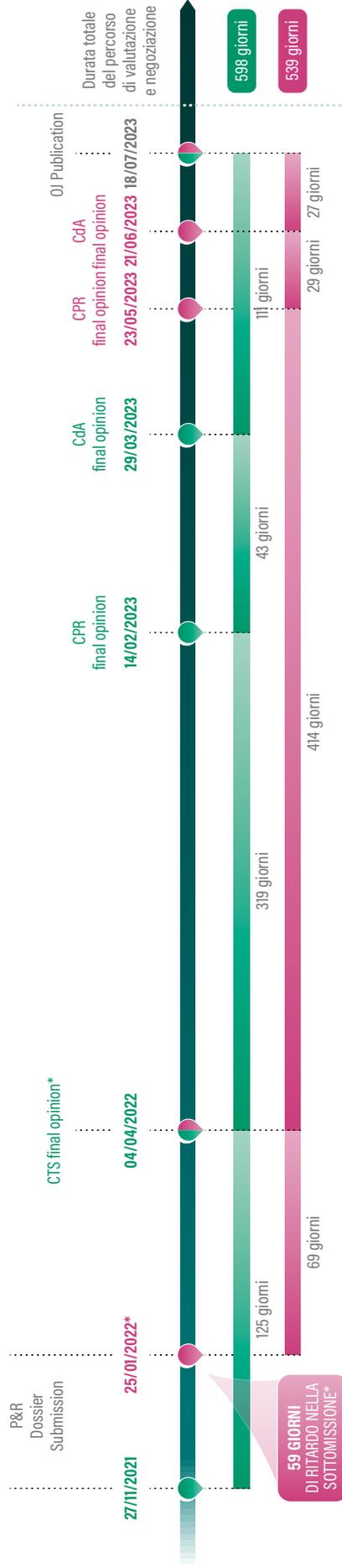
ARCHETIPO 2a: KEYTRUDA® + LENVIMA®



1° Richiedente: Eisai Europe Ltd. - LENVIMA® (lenvatinib)

Indicazione: LENVIMA in associazione a pembrolizumab è indicato in pazienti adulti per il trattamento del carcinoma dell'endometrio (Endometrial Carcinoma, EC) avanzato o ricorrente, che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo il trattamento precedente con una terapia contenente platino in qualsiasi contesto e che non siano candidati all'intervento chirurgico o alla radioterapia curativi.

- ✓ Cambio del /abe/EMA il **26 novembre 2021**
- ✓ Innovatività Potenziale riconosciuta



2° Richiedente: Merck Sharp & Dohme B.V - KEYTRUDA® (pembrolizumab)

Indicazione: KEYTRUDA, in associazione a lenvatinib, è indicato nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia.

- ✓ Cambio del /abe/EMA il **15 novembre 2021**
- ✓ Innovatività Potenziale riconosciuta

Figura 1.2.10. Archetipo 2.a - KEYTRUDA® (pembrolizumab) + LENVIMA® (lenvatinib).

* Best case.





Infine, entrambi i farmaci sono stati inseriti nell'Elenco istituito ai sensi della Legge 648/1996, dopo il deposito del Dossier. Si potrebbe assumere che questo fattore non abbia avuto alcun impatto sulle tempistiche di approvazione della combinazione; tuttavia, il caso potrebbe essere oggetto di ulteriore approfondimento.

Di seguito viene riportato graficamente il confronto dell'*iter* negoziale dei due medicinali con il dettaglio di ciascun *timepoint* (Figura 1.2.10).

Archetipo 2.b: OPDIVO® (nivolumab) + CABOMETYX® (cabozantinib)

In questo caso, *Ipsen Pharma* ha depositato il Dossier di P&R 38 giorni dopo la modifica del *label* da parte di EMA, mentre *Bristol Myers Squibb* (BMS) ha atteso 100 giorni per depositare il Dossier.

Il parere finale della CTS è stato espresso nella stessa fase. Tuttavia, cabozantinib ha atteso circa 83 giorni rispetto a nivolumab per ricevere il parere finale da parte della commissione (203 vs 120 giorni).

Tempi più lunghi sono stati osservati per la valutazione da parte del CPR, soprattutto per nivolumab (valutazione complessiva per l'intera molecola, a causa delle diverse indicazioni presentate).

Sebbene cabozantinib abbia ottenuto per primo il parere positivo da parte del CdA, la pubblicazione in GU è avvenuta **111 giorni dopo**, nella stessa data di pubblicazione osservata per nivolumab.

La richiesta di riconoscimento dell'innovatività non è stata fatta per nessuno dei medicinali. Tuttavia, è stato attivato il registro di monitoraggio.

Di seguito viene riportato graficamente il confronto dell'*iter* negoziale dei due medicinali con il dettaglio di ciascun *timepoint* (Figura 1.2.11).

Archetipo 2.c: KEYTRUDA® (pembrolizumab) + KISPLYX® (lenvatinib)

In questo caso, *Eisai Europe Ltd.* ha depositato il Dossier di P&R per lenvatinib 33 giorni dopo la modifica del *label* da parte di EMA. MSD ha atteso almeno 70 giorni per depositare il dossier P&R dopo l'approvazione dell'estensione di indicazione da parte di EMA.

Assumendo il *best case*, il parere finale della CTS per pembrolizumab è avvenuto circa un mese prima rispetto a lenvatinib.

Sono stati osservati tempi più lunghi per la valutazione da parte del CPR (288 giorni per lenvatinib vs 414 giorni per pembrolizumab, valutazione complessiva per l'intera molecola, a causa delle diverse indicazioni presentate).

Sebbene lenvatinib abbia ottenuto per primo il parere positivo del CdA, la pubblicazione in GU è avvenuta 111 giorni dopo, nella stessa data di pubblicazione osservata per pembrolizumab.

Lo *status* di innovativo non è stato riconosciuto per pembrolizumab, a causa della mancata richiesta di riconoscimento del carattere di innova-

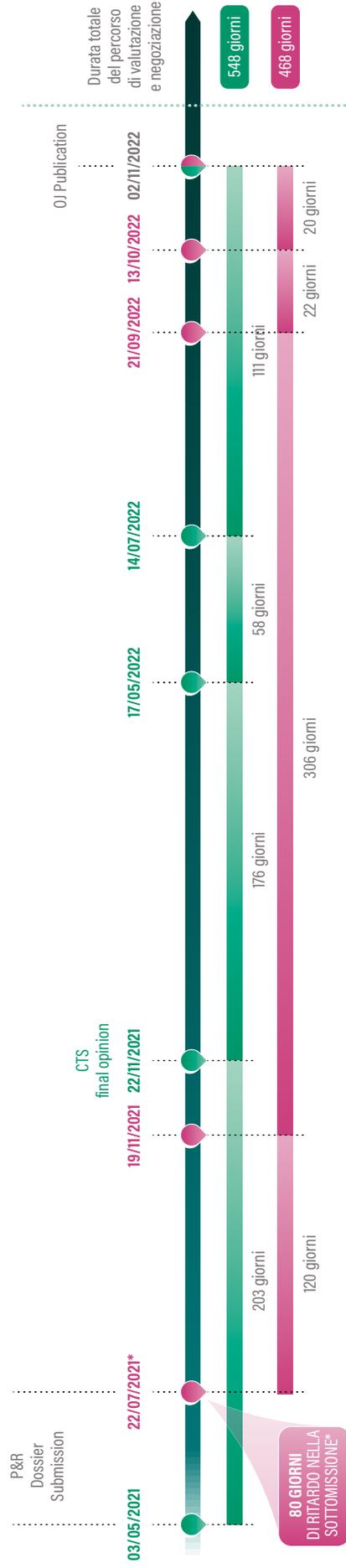
ARCHETIPO 2b: OPDIVO® + CABOMETYX®



1° Richiedente: Ipsen Pharma - CABOMETYX® (cabozantinib)

Indicazione: CABOMETYX, in associazione a nivolumab, è indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato in pazienti adulti.

✓ Cambio del *label*/EMA il **26 marzo 2021**
 ✗ Innovatività **NON RICHIESTA**



2° Richiedente: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG - OPDIVO® (nivolumab)

Indicazione: OPDIVO in associazione a cabozantinib è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato.

✓ Cambio del *label*/EMA il **13 aprile 2021**
 ✗ Innovatività **NON RICHIESTA**

Figura 1.2.11. Archetipo 2.b - OPDIVO® (nivolumab) + CABOMETYX® (cabozantinib).

* Best case.





tività da parte del MAH di lenvatinib. Mentre, il registro di monitoraggio è stato attivato per entrambi.

Di seguito viene riportato graficamente il confronto dell'*iter* negoziale dei due medicinali con il dettaglio di ciascun *timepoint* (Figura 1.2.12).

Archetipo 2.d: VOCABRIA® (cabotegravir) + REKAMBYS® (rilpivirina)

In questo caso, il cambio del *label* EMA è avvenuto nella stessa fase per entrambi i medicinali in combinazione.

Pur trattandosi di MAH differenti con attese tempistiche di sottomissione differenti, entrambi i MAH hanno depositato il dossier P&R nella stessa data. Ma è utile chiarire che, nonostante la titolarità risulti differente, il rappresentante locale dei due medicinali è lo stesso (ViiV Healthcare). Pertanto, i percorsi negoziali dei due medicinali risultano totalmente sovrapponibili (506 giorni).

Il parere della CTS, del CPR e il parere finale del CdA sono avvenuti nella stessa fase per entrambi i medicinali, così come la pubblicazione in GU (entrambi rimborsati).

La richiesta di riconoscimento dell'innovatività non è stata fatta per nessuno dei medicinali e nessun registro di monitoraggio è stato attivato.

Archetipo

3

Questo caso riguarda una combinazione di un medicinale *brand* (atezolizumab) con un farmaco biologico a brevetto scaduto per il quale è disponibile un biosimilare (bevacizumab, *originator* AVASTIN®). Il cambio del *label* EMA si è verificato solo per atezolizumab.

Si assume che la richiesta di estensione di indicazione per l'*originator* di bevacizumab, non sia stata fatta da parte del MAH (*Roche*) per una scelta strategica, traendo vantaggio dal fatto che atezolizumab aveva già l'indicazione in combinazione e decidendo di non investire in specifiche autorizzazioni per il biosimilare.

Sono stati osservati tempi più lunghi per la valutazione da parte del CPR (369 giorni vs 105 giorni della CTS). Trattandosi di una combinazione con un biosimilare, si può ipotizzare che la negoziazione economica possa risultare impegnativa, essendo il principale *driver* della lunga durata del percorso totale (545 giorni). Tuttavia, dall'analisi generale sulle tempistiche di approvazione per le combinazioni con generici/biosimilari, la durata media per la valutazione CPR è risultata minore rispetto al campione totale.

Per quanto riguarda l'*assessment* dell'innovatività, atezolizumab è stato riconosciuto come innovativo pieno e per la combinazione è stato attivato un registro di monitoraggio.

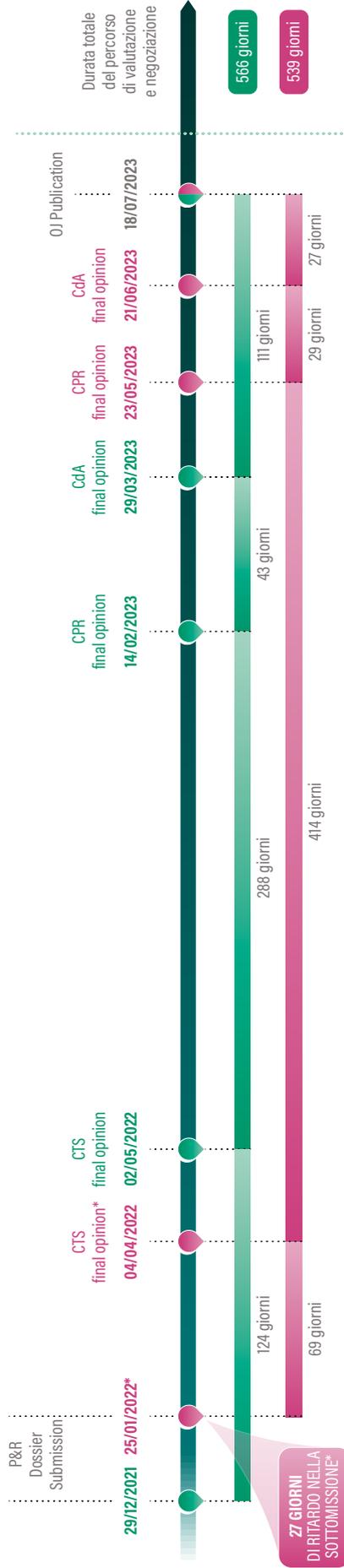
ARCHETIPO 2c: KEYTRUDA® + KISPLYX®



1° Richiedente: Eisai Europe Ltd. - KISPLYX® (lenvatinib)

Indicazione: KISPLYX è indicato per il trattamento di adulti affetti da carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato in associazione a pembrolizumab, come trattamento di prima linea.

✓ Cambio del label/EMA il **26 novembre 2021**
 ✗ Innovatività **NON RICHIESTA**



2° Richiedente: Merck Sharp & Dohme B.V. - KEYTRUDA® (pembrolizumab)

Indicazione: KEYTRUDA, in associazione a lenvatinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti.

✓ Cambio del label/EMA il **15 novembre 2021**
 ✗ Innovatività richiesta, ma non riconosciuta (**NON INNOVATIVO**)

Figura 1.2.12. Archetipo 2.c - KEYTRUDA® (pembrolizumab) + KISPLYX® (lenvatinib).

* Best case.





In questo caso, risulta alquanto logico considerare l'uso del biosimilare, oltre che dell'*originator*, come *off-label*. Tuttavia, la presenza dell'indicazione in combinazione nel RCP di atezolizumab potrebbe essere sufficiente a giustificare l'uso del biosimilare e pertanto essere considerato *on-label*. Secondo il *panel* di esperti, non si riscontra uno specifico errore regolatorio, tuttavia si ritiene che il caso potrebbe essere oggetto di ulteriore approfondimento, in quanto non bisogna trascurare le implicazioni che potrebbero emergere a valle dell'utilizzo dei medicinali in combinazione e le eventuali responsabilità d'uso.

Archetipo

4

I dati sulle tempistiche sono stati raccolti parzialmente in questo caso perché il cambio del *label* EMA è avvenuto solo per uno dei due medicinali di ciascuna combinazione. Nello specifico, non erano disponibili informazioni per:

- 1 medicinale ad alto costo (venetoclax, per l'indicazione in combinazione con *ibrutinib*);
- 4 principi attivi di medicinali *brand* inclusi in associazioni multiple,
- 4 principi attivi senza evidenza pubblica di negoziazione,
- 12 principi attivi di medicinali generici/biosimilari.

Per quanto riguarda i medicinali per i quali si era verificato il cambio del *label* EMA, si trattava di 10 casi di Nuove Entità Chimiche (NCE) e 11 casi di estensione dell'indicazione, tra queste è opportuno segnalare che per due medicinali è stata registrata una "Modifica del Registro" e non propriamente un'estensione dell'indicazione. 1 medicinale risultava inserito nell'Elenco istituito ai sensi della Legge 648/1996 (venetoclax, in combinazione con *decitabina*). I singoli casi vengono approfonditi successivamente.

Complessivamente, il percorso negoziale ha avuto una durata media di 460 giorni. Tempi più lunghi sono stati osservati per le valutazioni da parte del CPR (222 giorni in media).

Per quanto riguarda l'*assessment* dell'innovatività, è stata riconosciuta l'innovatività piena solo in 1 caso (venetoclax in combinazione con *azacitidina*), mentre l'innovatività potenziale è stata riconosciuta in 5 casi. Infine, in 7 casi non è stata riconosciuta l'innovatività e in 8 non è stata richiesta. In 12 casi è stato attivato un registro di monitoraggio.

Archetipo 4.a: IMBRUVICA® + VENCLYXTO®

In questo caso, solo *Janssen* (ibrutinib) ha depositato il Dossier di P&R per l'indicazione in combinazione con venetoclax, dopo 85 giorni dalla modifica del *label* EMA.

Venetoclax non ha presentato né la richiesta di modifica/estensione del *label* EMA né il Dossier di P&R a livello nazionale. Tuttavia, tale farmaco è stato valutato dall'AIFA attraverso la **“Modifica delle condizioni e modalità di monitoraggio nell'ambito dei registri AIFA”** (Determinazione n. 2/2024, GU n.55 del 06/03/2024), precisando che *“l'eventuale aggravio sulla spesa farmaceutica a carico del SSN derivante dalla decisione della CTS, sarà considerato nell'ambito della prossima procedura di rinegoziazione del medicinale, alla scadenza dell'accordo negoziale attualmente vigente”*.

Il parere finale della CTS, così come la pubblicazione sulla GU, sono avvenuti in fasi diverse.

Per venetoclax era disponibile solo la data del parere della CTS (avvenuto a distanza di 6 mesi) e la pubblicazione in GU è avvenuta un mese dopo quella di ibrutinib. Infine, è stato attivato un registro di monitoraggio per la combinazione.

Di seguito viene riportato graficamente il confronto dell'*iter* negoziale dei due medicinali con il dettaglio di ciascun *timepoint* (Figura 1.2.13).

Archetipo 4.b: VENCLYXTO® (venetoclax) + DACOGEN® (dacitabina)

In questo caso, solo *AbbVie* (venetoclax) ha depositato il Dossier di P&R per l'indicazione in combinazione (data non disponibile). È stato inserito nell'Elenco istituito ai sensi della Legge 648/1996 (GU n.60 del 12/03/2022).

Dacitabina non ha presentato la richiesta di modifica del *label* EMA né ha depositato il Dossier di P&R. Tuttavia, è stato valutato dall'Agenzia attraverso **“Integrazione del registro di monitoraggio AIFA ‘Venetoclax L. 648/96 LAM RR’ per l'applicazione dell'accordo di ripartizione del rischio per il medicinale Dacogen”** (Determinazione n. 2/2022, GU n.247 del 21/03/2022), specificando che *“Janssen-Cilag International N.V, titolare del medicinale Dacogen (dacitabina) ha accettato l'estensione dell'accordo negoziale esistente (condivisione dei costi per tutte le indicazioni terapeutiche rimborsate) all'indicazione ‘Venetoclax’ in combinazione con Dacogen, per il trattamento della leucemia mieloide acuta (AML) recidivata/refrattaria ai sensi della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996”*.

La durata della valutazione del CPR non era disponibile per venetoclax; dunque, non è stato possibile stimare una durata totale della negoziazione. Infine, è stato attivato un registro di monitoraggio per la combinazione.

In questi casi, più che di un rischio di uso in *off-label* di uno dei medicinali, si pone un problema di trasparenza di utilizzo per il paziente e di responsabilità d'uso, non essendo riportata nel RCP alcuna indicazione. Da un punto di vista legale, risulta difficile definire e circoscrivere la responsabilità all'uno o all'altro prodotto, in caso di eventi avversi a seguito dell'utilizzo in combinazione.



2.

Aspetti Legislativi e Regolatori

A cura di: Paola Minghetti, Patrizia Popoli, Sonia Selletti

2.1. Introduzione

Attuale *framework* legislativo delle combinazioni di medicinali

Lo sviluppo delle conoscenze cliniche ha evidenziato, soprattutto negli ultimi anni, l'importanza di associare più principi attivi per il trattamento di alcune patologie, al duplice fine di raggiungere contemporaneamente più *target* terapeutici diversi e/o di potenziare l'effetto su uno stesso *target*, massimizzando l'efficacia della terapia.

Le combinazioni possono prevedere la presenza di più principi attivi in un unico medicinale (c.d. associazioni fisse) oppure l'associazione estemporanea di medicinali diversi (c.d. combinazioni di medicinali o terapie in combinazione).

Le associazioni fisse, che consistono, come accennato, nella combinazione di due o più principi attivi contenuti in una singola formulazione destinata a essere somministrata come un'unità terapeutica, seguono un percorso regolatorio definito che si basa su riferimenti certi, a partire dall'art. 12 del d.lgs. 219/2006 (c.d. Codice del farmaco), di attuazione della Direttiva comunitaria 2001/83/CE, che delinea una procedura semplificata per l'ottenimento dell'AIC delle associazioni fisse (c.d. precostituite, ossia medicinali contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali già autorizzati ma non ancora utilizzati in associazione a fini terapeutici).

Vengono, inoltre, in rilievo, le Linee guida EMA (EMA/CHMP/158268/2017), che forniscono indicazioni specifiche per lo sviluppo, la valutazione e l'autorizzazione di questa tipologia di medicinali.

Oltre a questi riferimenti specifici, la vita delle associazioni fisse segue, dal punto di vista regolatorio, il percorso delineato in generale per il medicinale tradizionale, trattandosi di "prodotto unico" in entrambi i casi.



Diverso, invece, è il caso delle combinazioni di medicinali, che prevede l'utilizzo in combinazione di due o più medicinali distinti, separati e autonomamente autorizzati.

Nei confronti di tali terapie, la farmacologia ha sviluppato una significativa attenzione grazie al loro positivo impiego per il trattamento di numerose patologie croniche, complesse o in cui sussiste un problema di farmacoresistenza, migliorando l'efficacia terapeutica attraverso l'azione sinergica di più farmaci che agiscono su meccanismi differenti. Lo sviluppo nell'uso si è osservato in particolare con riferimento all'oncologia, alle infezioni HIV, all'ipertensione arteriosa, ma anche alle malattie autoimmuni, cardiovascolari, ai disturbi psichiatrici e neurologici.

Questo approccio non solo consente di ottenere un controllo più mirato della malattia, ma può anche contribuire a ridurre la gravità e la frequenza degli effetti collaterali, grazie alla possibilità di aggiustare i dosaggi per ciascun medicinale impiegato. Inoltre, la flessibilità nel personalizzare il trattamento in base alle esigenze del singolo paziente può facilitare l'aderenza terapeutica, promuovendo una gestione ottimale della condizione clinica nel lungo termine.

Tuttavia, attualmente difetta nell'ordinamento una disciplina normativa *ad hoc* sulle terapie in combinazione, che tenga in considerazione le peculiarità di questi trattamenti, fornisca chiare indicazioni sul loro sviluppo e sulle conseguenti modalità di approvazione e valutazione e garantisca quindi ai pazienti un tempestivo e uniforme accesso alle cure. Si pongono, infatti, talune criticità connesse all'immissione in commercio, al rimborso e alla gestione di tali terapie che dipendono in larga misura dal fatto che, sovente, i medicinali in uso combinato appartengono a titolari diversi e autonomi e ciò complica certamente la gestione di un percorso di accesso uniforme per ragioni per lo più oggettive che vengono analizzate nei successivi paragrafi.

2.2. La questione dei differenti *Marketing Authorization Holder* (MAH): *trial* clinici, investimenti in R&D, richieste all'autorità regolatoria europea (EMA) e nazionale (AIFA)

Nel caso in cui i titolari dell'AIC di farmaci utilizzati in combinazione siano differenti è verosimile che i relativi percorsi autorizzativi e di accesso al mercato si dipanino su binari paralleli, spesso senza dirette intersecazioni, che rendono inevitabilmente più complesso l'approdo alla terapia combinata.

In tale contesto, una delle principali difficoltà è la **collaborazione tra le parti**. Ciascun titolare dell'AIC ha propri obiettivi strategici, piani di sviluppo, e vincoli economici; ciò rende complesso armonizzare i tempi e le modalità di esecuzione dei *trial* clinici, nonché gestire gli ingenti investimenti in ricerca e sviluppo, anche in termini di ripartizione dei costi e del rischio.

In particolare, nella pianificazione della sperimentazione, definire il disegno dello studio, gli *endpoint*, il dosaggio ottimale e il profilo di sicurezza della combinazione richiede un coordinamento che spesso si scontra



con le differenze tra i dati preclinici o con le strategie già adottate per ciascun farmaco. È evidente come la mancanza di allineamento su questi aspetti possa complicare la fase di avvio e prolungare la durata del *trial*.

Inoltre, la **condivisione e lo scambio di informazioni riservate o di dati sensibili**, anche quando questi siano essenziali per il successo del *trial* clinico, possono comportare riflessioni e decisioni complesse per le aziende, tenuto conto della necessità, da un lato, di proteggere la propria posizione sul mercato e tutelare i propri prodotti, e dall'altro, di muoversi nel perimetro consentito dalla normativa *antitrust*, evitando che lo scambio di informazioni sensibili possa essere visto come un coordinamento capace di produrre effetti deteriori sul libero dispiegarsi della concorrenza.

Altro profilo di rilievo, connesso a quello appena trattato, è rappresentato dagli **investimenti di ricerca e sviluppo** da sostenere per testare l'efficacia e la sicurezza di una combinazione terapeutica. Anche sotto questo aspetto, mentre è auspicabile una pianificazione condivisa degli investimenti da parte delle aziende coinvolte, è oggettivamente complesso indirizzare ad una convergenza le imprese. Al riguardo, viene in evidenza anche il tema relativo all'accesso al finanziamento. In particolare, le aziende più piccole, come le *startup* o le *biotech*, che spesso sono all'avanguardia nello sviluppo di terapie innovative, potrebbero non disporre delle risorse finanziarie necessarie per sostenere lo sviluppo di una combinazione, con conseguenti ritardi (o addirittura abbandoni) nell'implementazione dei progetti.

Inoltre, anche la questione della **tutela e titolarità dei diritti di proprietà intellettuale** possono rendere più complessa la gestione dei medicinali combinati. Le imprese sono tenute a verificare le prospettive di ritorno degli investimenti e ciò tanto più se si avviano forme di co-sviluppo che potrà portare alla condivisione e sfruttamento dei dati da parte di più soggetti con le più opportune formule giuridiche (ad esempio, con la licenza dei diritti in caso di brevetto oppure con i diritti di uso del *know how*). Queste valutazioni possono inevitabilmente influenzare la decisione di proseguire con lo sviluppo di una terapia combinata o di concentrarsi su trattamenti in monoterapia, laddove questi ultimi garantiscano un ritorno economico più diretto e un controllo esclusivo sul prodotto.

Infine, la differente titolarità dei farmaci usati in combinazione può comportare **disallineamenti (principalmente temporali, ma anche sostanziali) nelle interazioni con le autorità regolatorie, sia a livello europeo (EMA) sia a livello nazionale (AIFA)**, oggetto di studio nel Capitolo 3.

Nella fase autorizzativa (che, considerata la tipologia di medicinali di impiego combinato, verosimilmente compete a EMA e determina il rilascio di AIC centralizzate), ciascun farmaco segue, infatti, un *iter* regolatorio indipendente, nel quale l'Autorità valuterà separatamente ciascun prodotto, considerando aspetti come sicurezza, efficacia e qualità, che potranno comportare valutazioni differenti con conseguenti possibili disallineamenti nei tempi e modi di approvazione.

2.3. La questione della variazione dell'etichettatura (modifica del paragrafo 4.1 del RCP) di un solo medicinale coinvolto nella combinazione

Dalla disamina dei casi concreti analizzati si può affermare che, in via generale, per i farmaci coinvolti in una combinazione terapeutica lo schema tipico seguito dai rispettivi titolari prevede la richiesta di estensione dell'AIC per la nuova indicazione (con eventuale attribuzione dell'innovazione terapeutica), la conseguente modifica del RCP (e, in particolare il paragrafo 4.1 dedicato appunto alle indicazioni terapeutiche) e, laddove il farmaco sia rimborsato dal SSN, la presentazione ad AIFA del *Dossier* di P&R per la rinegoziazione del prezzo della nuova indicazione terapeutica.

Tuttavia, accade frequentemente che la richiesta di estensione e la conseguente modifica del RCP coinvolgano uno solo dei medicinali della combinazione. Al riguardo, uno spunto di riflessione deriva dal caso ibrutinib e venetoclax (Archetipo 4) in combinazione per il trattamento dei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata. In particolare, solo per il primo prodotto (ibrutinib) è stata presentata la richiesta di modifica del RCP, al fine di prevederne l'utilizzo in combinazione con venetoclax per il trattamento della patologia ed è stato conseguentemente sottomesso ad AIFA il *Dossier* per definire il regime di rimborso del prezzo per la nuova indicazione terapeutica. Per venetoclax, l'azienda titolare dell'AIC non ha, invece, né modificato il RCP né ha presentato un nuovo *Dossier*.

Tuttavia, nella successiva determina AIFA di *“modifica delle condizioni e modalità di monitoraggio”* di venetoclax viene dato atto della scelta dell'Agenzia di consentire il trattamento con ibrutinib in associazione con venetoclax, nonché della determina di rimborsabilità di ibrutinib per le indicazioni in associazione con venetoclax, precisando con riferimento a quest'ultimo che *“l'eventuale aggravio sulla spesa farmaceutica a carico del SSN derivante dalla decisione della CTS sarà considerata nell'ambito della prossima rinegoziazione del medicinale, alla scadenza dell'accordo negoziale attualmente vigente”* (cfr. Determina del Direttore scientifico dell'Agenzia n. 2/2024).

Pertanto, ad oggi, il farmaco venetoclax viene utilizzato in associazione con ibrutinib per il trattamento della leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata **senza che tale indicazione terapeutica sia stata autorizzata per questo prodotto.**

Al riguardo non si può sottacere che si potrebbe porre il **tema di un uso off-label del medicinale nel cui label non figuri l'uso in combinazione con altro medicinale, per il quale l'indicazione combinata è esplicitata.**

La questione non è banale; tuttavia, vi è da ritenere, secondo un approccio sostanziale, ma comunque accurato che, da un punto di vista regolatorio e anche prescrittivo, si verifichi una sorta di effetto “trascinamento” dell'uso *on label* grazie alla presenza nel RCP di almeno un medicinale dell'uso combinato con altro.



Anche questo profilo riveste comunque significativa importanza nella trattazione delle questioni sull'uso in combinazione tra medicinali perché influisce anche sul quadro dei ruoli e delle responsabilità, sia dei soggetti prescrittori, sia dei diversi titolari delle AIC dei prodotti.

2.4. La questione delle aree di rischio per le Aziende e per il SSN

L'uso di medicinali in combinazione, soprattutto quando afferiscono a differenti titolari di AIC, può suscitare valutazioni di aree di rischio sia per le imprese, sia per il SSN. I rischi sono riferibili principalmente ai prezzi delle terapie combinate e alla delicatezza delle relazioni commerciali tra imprese che operano sul piano orizzontale della concorrenza (allo stesso livello della filiera), dovendosi quindi porre rigorosa attenzione in materia *antitrust* e di tutela della concorrenza. La questione si rileva anche nei confronti delle autorità regolatorie chiamate a interagire con le imprese.

In particolare, come riconosciuto anche da EFPIA ²², **un rischio percepito dalle aziende è legato alla criticità di attuare comportamenti volti ad armonizzare l'accesso alle cure**, ma che possono essere erroneamente interpretati come **concertati** e, quindi, ricondotti ad intese vietate in quanto restrittive della libera concorrenza. Per chiarezza, si rammenta che il comportamento concertato si verifica quando due o più aziende coordinano in modo illecito le proprie azioni di mercato con il risultato di danneggiare i pazienti e/o il SSN, ad esempio attraverso:

- **fissazione congiunta dei prezzi dei farmaci in combinazione, impedendo o comunque ostacolando una negoziazione trasparente con le autorità sanitarie e portando ad aumenti di prezzi ingiustificati per il SSN;**
- **limitazione della concorrenza**, escludendo concorrenti dal mercato o limitando lo sviluppo di terapie alternative (ad esempio, creando barriere all'entrata per nuovi farmaci potenzialmente concorrenti, attraverso precise pratiche, quali brevetti strategici, accordi di esclusiva o limitazioni nell'accesso ai dati clinici).

Ora, seppure le imprese non abbiano alcuna volontà di perseguire finalità illecite nei termini sopra indicati, le preoccupazioni percepite in merito alla violazione della legge sulla concorrenza e *antitrust* rappresentano un ostacolo, o comunque sollevano significative incertezze in merito allo scambio di informazioni e alla costituzione di intese commerciali, al fine di agevolare la messa a disposizione della terapia in combinazione.

Si analizzeranno nel successivo paragrafo le possibili soluzioni delineate per individuare un perimetro entro il quale operare in "sicurezza".

Le terapie in combinazione presentano inoltre possibili rischi anche per il SSN, sia dal punto di vista economico-finanziario, sia regolatorio. La complessità delle negoziazioni sui prezzi, i disallineamenti nei processi di approvazione, le difficoltà nella valutazione del rapporto costo-efficacia, la

22. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), "Access to oncology combination therapies in Europe: today's challenges and solutions – Summary of the EOP Combination Therapies Subgroup 2022 Situation Report", April 2023. Available at <https://www.efpia.eu/media/ue5fxj4/access-to-oncology-combination-therapies-in-europe-todays-challenges-and-solutions.pdf>

necessità, da un lato, di tutelare primariamente la salute del paziente ma, dall'altro, anche di garantire un trattamento neutrale alle aziende coinvolte per evitare qualsivoglia ingiustificati vantaggi competitivi, rappresentano sfide che devono essere adeguatamente gestite. A livello regolatorio, è altresì necessario assicurare trasparenza e garantire che le pratiche commerciali tra le aziende coinvolte rispettino le normative *antitrust*, al fine di proteggere il SSN e garantire un accesso equo e sostenibile alle terapie combinate.

2.5. Le aree di miglioramento a livello europeo e italiano

Dall'analisi svolta si evidenzia chiaramente l'esigenza di operare lungo alcune aree di miglioramento dal punto di vista normativo/regolatorio e giuridico, che muovono dalla aspirazione alla previsione di un quadro regolamentare che colga le peculiarità di questa tipologia di trattamenti.

A livello europeo, le terapie in combinazione sono soggette a valutazioni e approvazioni separate per ciascun farmaco coinvolto. Questo genera incoerenze e disallineamenti tra i diversi Paesi membri dell'UE in termini di **tempistiche di approvazione**. Mentre EMA valuta centralmente i farmaci per l'Unione Europea, i singoli Stati membri, attraverso le loro autorità nazionali, decidono in maniera indipendente i criteri di rimborso e il prezzo dei farmaci. Ciò può portare a **ritardi disomogenei nell'accesso alle combinazioni terapeutiche nei vari Paesi**.

Sebbene la considerazione di cui sopra si applichi ovviamente anche a singoli farmaci, la disomogeneità di accesso tra i diversi Paesi è ulteriormente amplificata nel caso delle terapie di combinazione. Per quanto tale disomogeneità potrà essere attenuata dall'entrata in vigore del Regolamento Europeo sull'HTA, è bene ricordare che la valutazione del valore terapeutico aggiunto e la definizione del prezzo continueranno ad essere responsabilità dei singoli Stati membri, continuando a persistere dunque il rischio di eterogeneità nell'accesso di queste terapie.

Inoltre, la normativa vigente **non offre** chiari spunti in merito ad altri aspetti, quali:

- **la definizione delle responsabilità tra titolari di AIC:** quando due o più aziende collaborano per una terapia combinata, manca spesso una chiara definizione normativa delle **responsabilità regolatorie e commerciali** (ad esempio, se uno dei farmaci viene ritirato dal mercato o se si verificano problemi di sicurezza con un farmaco della combinazione, non è chiaro quale titolare debba essere ritenuto responsabile per la gestione del rischio complessivo e le conseguenze giuridiche).
- **la normativa su etichettatura e aggiornamento degli stampati:** l'ordinamento non fornisce indicazioni sull'aggiornamento delle indicazioni terapeutiche relative ai farmaci in combinazione. Se un farmaco viene approvato per una nuova indicazione in combinazione con un altro, **l'etichettatura di entrambi i farmaci dovrebbe essere modificata anche per ragioni di trasparenza e di corretta informa-**



zione agli operatori sanitari e ai pazienti. Tuttavia, come abbiamo visto, **non esiste né un espresso obbligo in tal senso, né tantomeno una procedura per sincronizzare questi aggiornamenti, con conseguente rischio di confusione per i medici prescrittori e potenziali rischi di uso non corretto dei farmaci.**

2.6. Spunti di riflessione e proposte

All'esito di quanto esaminato si riportano alcuni spunti di riflessione e proposte di intervento, tenuto conto delle criticità evidenziate e delle aree di miglioramento individuate.

Disciplina ad hoc e armonizzazione con le previsioni regolatorie presenti

Una delle maggiori difficoltà con le terapie in combinazione è la gestione regolatoria, soprattutto quando i farmaci coinvolti appartengono a titolari di AIC diversi. A questo proposito, sarebbe utile **promuovere quantomeno linee guida armonizzate a livello europeo**. Gli strumenti di *soft law* sono comunque efficaci per indirizzare gli operatori e danno luogo ad un'uniformazione sebbene non attraverso modelli cogenti. In tal senso, **EMA potrebbe ipotizzare di concepire linee guida specifiche per la gestione delle terapie in combinazione in analogia a quanto già fatto per le associazioni fisse**, che vadano oltre le attuali normative focalizzate sui singoli farmaci, fornendo elementi di maggiore chiarezza su **come gestire i processi di approvazione in parallelo per farmaci diversi e stabilire criteri univoci per la gestione delle combinazioni; ciò anche al fine di ridurre i ritardi e i disallineamenti tra i Paesi europei.**

Miglioramento della trasparenza e collaborazione tra aziende

Le barriere commerciali e la mancanza di collaborazione tra le aziende sono, come abbiamo visto, ostacoli significativi nello sviluppo e nella commercializzazione delle terapie in combinazione. Per migliorare tale situazione, potrebbe essere utile una **condivisione da parte delle aziende dei dati clinici e preclinici necessari per una corretta valutazione della combinazione attraverso meccanismi di protezione della proprietà intellettuale e accordi legali predefiniti, nel rispetto delle norme *antitrust*.**

In particolare, per superare i timori delle aziende titolari delle componenti della combinazione di violare le normative *antitrust* per un'attività di coordinamento e sinergia delle proprie attività, EFPIA ha fornito alcune possibili soluzioni ²²:

- **Nuovi *framework* per le negoziazioni dirette tra i produttori** (ad esempio, in Inghilterra l'Associazione dell'industria farmaceutica britannica [ABPI] ha proposto un quadro negoziale in cui le informazioni scambiate dai fornitori sono limitate a quanto strettamente necessario per raggiungere l'accordo commerciale che risulti "conveniente" per il SSN, senza che nessuna delle parti possa venire a conoscenza del prezzo netto riservato al SSN dell'altro medicinale coinvolto);

- **Introduzione di terze parti per facilitare la negoziazione sui prezzi** (ad esempio, le associazioni di settore);
- **Utilizzo di piattaforme di *trading* digitale indipendenti, per eliminare la necessità per i produttori di incontrarsi senza coinvolgere una terza parte con funzioni di “garante”;**
- **Ottenere “*safe harbour arrangement*”** (con l’espressione *safe harbor* - in italiano *porto sicuro* o *approdo sicuro* - la scienza giuridica indica normalmente una norma o un principio giurisprudenziale secondo cui taluni comportamenti non sono considerati come violazioni di un principio o di una regola più generale) **dalle competenti autorità, affinché le aziende possano impegnarsi in discussioni sui prezzi senza il rischio di violare le norme in materia di concorrenza.** Al riguardo, in Inghilterra l’Autorità per la concorrenza e il mercato del Regno Unito (*Competition and Markets Authority, CMA*) ha precisato che non darà priorità all’avvio di indagini aventi ad oggetto gli scambi di informazioni commerciali e gli eventuali successivi accordi tra i produttori dei medicinali in combinazione qualora siano finalizzati a rendere disponibili terapie combinate ad un prezzo conveniente per il SSN e vengano svolti in buona fede, secondo le linee di indirizzo fornite dall’ABPI ²³.

23. Competition & Markets Authority (CMA), “*Prioritisation statement on combination therapies*”, November 2023. Available at https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6554fd97d03a8d001207f9f9/Prioritisation_statement_on_combination_therapies.pdf

3.

Aspetti Scientifici ed Economici

A cura di: Vito Ladisa, Andrea Marcellusi, Patrizia Popoli, Paolo Schincariol

3.1. Introduzione

Valutazione e accesso delle terapie combinate in Italia

Attualmente in Italia la metodologia utilizzata per valutare i prodotti nelle combinazioni non precostituite è la medesima applicata ai prodotti in monoterapia. Per questo motivo, si riscontrano delle **difficoltà sia nel riconoscere i singoli contributi delle diverse componenti dell'associazione sul risultato complessivo, sia, di conseguenza, nella giusta valorizzazione per il riconoscimento del prezzo di rimborso.**

La mancata disponibilità di terapie combinate a un prezzo di acquisizione appropriato, può comportare il rischio per i SSN di sostenere una spesa onerosa se dovessero essere riconosciuti prezzi elevati rispetto al valore dell'associazione terapeutica. Tuttavia, **definire il “valore” di una combinazione risulta essere una delle sfide principali dei processi di valutazione e negoziazione.**

Come accennato nell'introduzione del presente report, la complessità della valutazione di questo tipo di terapie risulta significativamente evidente in caso di combinazioni, per lo più oncologiche, tra una nuova molecola (*add-on*) che si aggiunge ad un farmaco già presente sul mercato (*backbone*) con indicazioni e *status* di rimborsabilità già noti, e con rispettive titolarità appartenenti a due Aziende produttrici distinte.

In generale, il rischio principale è che l'incertezza sul valore e la difficoltà nel definire un prezzo appropriato per una terapia combinata si traducano in ritardi o limitazioni nell'accesso alle cure per i pazienti. **Attualmente, non esistono linee guida che siano in grado di fornire una definizione chiara di valore in queste tipologie di negoziazione,** ma l'auspicio è di svilupparle tramite la collaborazione tra enti regolatori, Agenzie di HTA, produttori, pagatori e, in particolare, con il contributo fondamentale di operatori sanitari e associazioni di pazienti.



3.2. Mancanza di un quadro di HTA che consenta di passare dal *value framework* al *value for money*

Per la definizione di valore clinico ed economico di una combinazione, vanno considerati e, soprattutto, ponderati molteplici fattori (di confondimento). In primo luogo, se nel processo di valutazione del valore clinico *standard* ci si trova davanti all'effetto di un singolo medicinale rispetto allo *standard of care*, nel caso delle combinazioni il valore clinico deve essere considerato come esito dell'azione di due o più medicinali.

Dunque, **il processo di riconoscimento del valore aggiunto dipende da diversi fattori, quali l'effetto del singolo farmaco, l'effetto combinato e il contributo aggiuntivo di ciascun farmaco rispetto alle singole molecole**. Tali dati sono raramente disponibili, il che porta a paradossi evidenti. Ad esempio, nel caso in cui si abbiano due medicinali già rimborsati e utilizzati in monoterapia (costo annuale di 1 euro per ciascun medicinale), viene dimostrato che gli stessi in combinazione forniscono un vantaggio incrementale in termini di PFS di 1,5 anni. In termini economici, il costo della terapia combinata non negoziato sarebbe di 2 euro. Rapportando questi dati, si potrebbe concludere che ciascun medicinale, singolarmente, ha un costo di 1 euro per anno di PFS incrementale, mentre **la combinazione comporterebbe un costo aggiuntivo di € 1,33 per anno di PFS incrementale**. In questo esempio, appare evidente che, **pur aumentando il prezzo della terapia, il valore non aumenta in modo proporzionale, ma la combinazione potrebbe risultare comunque costo-efficace**. Tuttavia, mentre per il paziente e per il medico un guadagno di 0,5 anni in PFS può risultare, rispettivamente, significativo e clinicamente rilevante, per il pagatore il rapporto costo-beneficio non risulta conveniente. Infatti, teoricamente il valore complessivo della combinazione risulta inferiore rispetto all'aumento di prezzo, e dunque il pagatore richiede l'applicazione di una scontistica sul prezzo per entrambi i medicinali.

In definitiva, la mancanza di approcci specifici per valutare il contributo proporzionale delle singole componenti della combinazione sull'esito finale di salute, **lascia interamente al produttore dell'*add-on* l'onere di dimostrarne il valore**. Quest'ultimo potrebbe riscontrare difficoltà nella negoziazione del prezzo, a causa di un rapporto di costo-efficacia incrementale particolarmente svantaggioso della combinazione rispetto alla singola molecola. Di fatto, **il rapporto potrebbe essere di gran lunga superiore rispetto ai valori soglia ritenuti accettabili dal pagatore, supportando dunque la richiesta di una scontistica maggiore**. Si cita il caso di *pertuzumab* in UK che, in combinazione con *trastuzumab* e *docetaxel*, non è stato ritenuto inizialmente costo-efficace, anche qualora il prezzo del medicinale fosse stato pari a zero. Il parere è stato modificato solo dopo *follow-up* più estesi, che hanno permesso di ricalcolare il risultato di efficacia ¹⁶.

Viceversa, il produttore del *backbone* (ancora sotto copertura brevettuale) potrebbe non essere interessato ad ottenere la rimborsabilità della combinazione, qualora sia costretto ad offrire degli sconti ulteriori (rispetto al prezzo già negoziato, anche associato all'uso in altre indicazio-



ni) in funzione dell'incremento dei volumi di vendita per l'utilizzo in combinazione con l'*add-on*. Dunque, i produttori potrebbero risultare restii nel presentare una domanda di rimborsabilità e prezzo, a causa della difficoltà nel trovare accordi negoziali vantaggiosi che rispecchino il contributo della propria componente inserita nella combinazione, rispetto a quelli già fissati per l'impiego in monoterapia della stessa molecola, a causa dell'applicazione di un approccio *blended price* (prezzo unico come media 'ponderata' dei prezzi per indicazione [prezzo per intera molecola]).

In definitiva, la flessibilità di giudizio da parte dell'ente regolatore può innalzare la soglia di *willingness to pay*, e dunque di prezzo concedibile. Tuttavia, tale flessibilità risulta inapplicabile a causa dell'impatto che si potrebbe avere sulla spesa a discapito di altre terapie più efficaci¹⁶.

La valutazione HTA, dunque, dovrebbe essere in grado di considerare i molteplici fattori e i vantaggi correlati alle terapie combinate (ad esempio, l'aumento della durata della risposta in virtù di una ritardata insorgenza delle resistenze o la potenziale diminuzione dei dosaggi delle molecole rispetto alle posologie raccomandate per le rispettive monoterapie). Inoltre, accanto alle valutazioni di tipo quantitativo, andrebbero valorizzati gli aspetti inerenti alla qualità di vita e ai vantaggi sociali.

Ad oggi, **mancono iniziative congiunte a livello europeo per identificare un approccio comune e omogeneo sulle valutazioni dei medicinali in combinazione non precostituita**. Ciò risulta ancora più necessario in ottica dell'applicazione del nuovo Regolamento HTA (HTA-R) nel 2025. La valutazione congiunta a livello europeo, tramite il *Joint Clinical Assessment (JCA)*, sarà utile nel risolvere potenziali divergenze sugli aspetti di efficacia e sicurezza. Ciononostante, la difficoltà di determinazione di un prezzo adeguato (che rispecchi i potenziali vantaggi offerti dalle combinazioni) e di decisioni in tema di rimborsabilità risulteranno ancora presenti a livello nazionale di ciascuno Stato Membro.

3.3. Le incertezze nel dimensionare accuratamente efficacia e sicurezza dei medicinali e delle loro combinazioni

Negli ultimi anni, l'approvazione di buona parte dei medicinali oncologici è avvenuta attraverso processi di accesso accelerato, tramite l'impiego di *endpoint* surrogati, il che ha generato incertezze non risolte riguardo la loro traduzione in benefici clinici per i pazienti. L'assenza di un gruppo di controllo ha impedito l'uso di *endpoint time-to-event*, quali la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e quella globale (OS), basando dunque il giudizio sui soli tassi di risposta (ORR).

Le incertezze esistenti riguardo efficacia e sicurezza si riflettono, dunque, nelle valutazioni economiche, quali analisi di impatto sul *budget* (BIA) e analisi di costo-efficacia (CEA), nonché nelle valutazioni di HTA da parte delle Agenzie, che estendono il raggio di valutazione ad ulteriori aspetti, con conseguente rischio di un'allocazione delle risorse non sostenibile (BIA) e non efficiente (CEA).

Gli studi comprovanti la superiorità della combinazione dovrebbero essere disegnati per isolare il contributo specifico di ciascuna componente sull'esito finale, attraverso l'utilizzo di *endpoint time-to-event* e di comparatori adeguati. Ciò consentirebbe valutazioni più robuste da parte degli enti regolatori e delle agenzie di HTA, evitando la necessità di ricorrere a modelli, stime e assunzioni sull'efficacia dall'incerto valore metodologico. Tuttavia, questo approccio risulterebbe fattibile solo nel caso in cui entrambi i medicinali risultino approvati in monoterapia per la stessa indicazione.

3.4. Le incertezze nella determinazione del prezzo di rimborso delle combinazioni: da una sottostima del valore a un ingiustificato esborso per la collettività

Ancorare il prezzo di un medicinale al suo valore, inteso come rapporto tra benefici clinici e costi sostenuti secondo il principio del *value for money*, può incentivare le Aziende a sviluppare trattamenti più efficaci, poiché meglio remunerati, e al contempo supportare un'allocazione efficiente delle risorse da parte del SSN attraverso l'utilizzo di trattamenti con un chiaro valore aggiunto.

L'implementazione di un approccio *value-based* nella definizione del prezzo (VBP), rappresenta una strategia promettente per allineare i prezzi dei farmaci ai benefici offerti; tuttavia, la sua implementazione richiede un solido e condiviso impianto già dal momento in cui il medicinale viene impiegato in monoterapia e considerazioni attente riguardo: definizione del valore (in termini di benefici clinici, qualità della vita e costi associati), metodologie di valutazione (per valutare l'efficacia e il rapporto costo-efficacia dei farmaci) e sfide pratiche (difficoltà nell'implementazione del VBP, inclusi i limiti dei dati disponibili, la variabilità tra i pazienti e le implicazioni etiche legate alla valutazione del valore) ²⁴.

Inoltre, nel caso delle terapie combinate, l'implementazione trova una difficoltà maggiore in quanto è necessario, ma complesso, come detto in precedenza, distinguere il contributo delle singole componenti rispetto al beneficio clinico complessivo della combinazione.

I metodi e gli approcci utilizzati per la determinazione del prezzo di una terapia combinata, inclusa l'eventuale modifica dei prezzi già fissati per i singoli agenti utilizzati in monoterapia, variano da Paese a Paese. Essi dipendono, ad esempio, dalla legislazione vigente in materia di prezzo e rimborso, dalle competenze delle singole Agenzie regolatorie nazionali e dai meccanismi attualmente in vigore per l'adeguamento dei prezzi. **Senza l'adozione di regole procedurali nuove e condivise, nel rispetto della legislazione in materia di concorrenza e *privacy*, l'accesso tempestivo delle terapie di combinazione sarà sempre soggetto a ritardi significativi a causa della mancanza di accordi.** Già in sede di stipula contrattuale



per l'impiego in monoterapia, sarebbe auspicabile prevedere il coinvolgimento del produttore per una revisione automatica dei termini in caso di futura estensione d'uso in combinazione, indipendentemente da una richiesta specifica.

Come già suggerito nel Capitolo 2, si ritiene auspicabile prevedere la presenza di una terza parte arbitrale, che gestisca pre-accordi con le imprese nel rispetto delle regole della concorrenza e della *privacy* per la diffusione di dati sensibili, al fine di dirimere le divergenze tra le imprese interessate e permettergli di presentarsi in contrattazione con l'ente regolatore e pagatore con un dossier convergente.

Al momento, **in mancanza di regole procedurali specifiche e considerando la limitata disponibilità di evidenze, in Italia (nel caso più sfidante di diversa titolarità dei principi attivi inclusi nella combinazione) si procede generalmente ad attribuire un prezzo al nuovo medicinale (*addon*), assumendo che sia il principale responsabile dei benefici incrementali associati alla combinazione.**

Per quanto riguarda il *backbone*, la rivalutazione del prezzo del medicinale avviene nel caso in cui il titolare **decida di richiedere l'estensione d'indicazione** per l'uso in combinazione. Tuttavia, il Decreto Prezzi del 2 agosto 2019 ²⁵, unico riferimento normativo ad oggi disponibile e applicato al contesto delle terapie combinate al pari di tutte le altre categorie, **autorizza l'Agenzia regolatoria a rinegoziare il prezzo di un medicinale ogni qualvolta si verifica un cambiamento del contesto di mercato, a prescindere dunque dalla scadenza del contratto previsto (ad esempio, nel caso del *backbone* alla scadenza del contratto per gli utilizzi in monoterapia)**. Pertanto, il Decreto Prezzi supporterebbe la ridefinizione del prezzo del *backbone* a prescindere dalla presentazione di una richiesta di estensione d'indicazione. Di fatto, l'utilizzo in combinazione favorirebbe un utilizzo prolungato del *backbone* e un aumento dei pazienti in trattamento, comportando conseguentemente un aumento dei volumi di vendita.

Per effetto di queste variabili, dunque, il pagatore richiede una ridefinizione del prezzo. Come già accennato, ad oggi l'approccio più frequentemente applicato risulterebbe essere il *blended price* (prezzo unico come media 'ponderata' dei prezzi per indicazione, con impatto a cascata dello sconto sul prezzo dell'intera molecola). Ciononostante, in linea teorica **l'impiego molteplice del *backbone* e dunque la differenziazione degli esiti per singole indicazioni dovrebbero essere valorizzati attraverso prezzi *ad hoc***. Al fine di declinare e riconoscere valori differenti di un medicinale a seconda del contesto, popolazione, indicazione, in/per cui viene utilizzato, **sarebbe auspicabile introdurre un approccio "*indication-based*" o "*use-based*" (prezzi differenti a seconda dell'utilizzo in monoterapia e in combinazione). Questa strategia aumenterebbe la volontà del *backbone* a rinegoziare e faciliterebbe, al contempo, l'*iter* di valutazione e negoziazione della terapia combinata.**

Tuttavia, l'approccio *indication-based* trova non poche difficoltà nell'applicazione. Infatti, sarebbe necessario definire modelli condivisi che con-

25. DECRETO 2 agosto 2019 Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020). Available at <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sq>

sentano di **tracciare i differenti impieghi di un medesimo medicinale, utilizzato sia in monoterapia sia in un regime di combinazione, e associare prezzi adeguati in base alla quantificazione dei rispettivi benefici clinici**. A tal fine, a partire dal 2005 in Italia sono stati istituiti dei registri nazionali atti al monitoraggio degli impieghi dei medicinali nel trattamento di varie patologie e, allo stesso tempo, all'attribuzione della spesa in base alle differenti modalità di utilizzo, monoterapia o combinazione. **I registri permettono ad un produttore di essere rimborsato, sulla base del prezzo concordato, per i volumi di vendita effettivi associati all'intera molecola. La loro finalità è quella di agevolare e consentire l'implementazione anche di accordi di rimborso condizionato, ma comportano un *burden* amministrativo, economico e gestionale importante.**

L'attuale applicazione dell'approccio *blended price*, quando viene approvata un'estensione di indicazione, risulta certamente una soluzione pragmatica e utile a favorire l'implementazione della logica del *value for money*: 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 ²⁶. Tuttavia, risulta difficoltoso effettuare delle assunzioni accurate riguardo i volumi delle diverse indicazioni (che dovrebbero essere verificati tramite osservazioni *real world* successive al lancio) e il prezzo assegnato a ciascuna di esse (con il rischio per il medicinale interessato di non poter essere utilizzato come *benchmark* per definire il prezzo di farmaci lanciati successivamente per una stessa indicazione).

Infine, l'approccio risulta di 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.

3.5. Riconoscimento dell'innovatività nelle terapie di combinazione

Situazione *as is*

Con la Determina n. 519 del 31 marzo 2017, successivamente aggiornata e sostituita dalla Determina n. 1535 del 12 settembre 2017, l'AIFA ha recepito quanto previsto dalla Legge di Bilancio 2017 e ha stabilito i criteri per la classificazione e la procedura di valutazione per il riconoscimento dell'innovatività. Gli obiettivi principali della normativa sono garantire e armonizzare a livello nazionale il rapido accesso ai medicinali che dimostrano un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili e incentivare lo sviluppo di medicinali che offrano sostanziali benefici terapeutici per i pazienti. L'assegnazione avviene sulla base di una valutazione multidimensionale incentrata su bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle evidenze.

26. PREZZO E RIMBORSO IN CASO DI ESTENSIONE DI INDICAZIONI - Rapporto per ISPOR Italy Rome Chapter. Available at https://www.isporitaly.org/wp-content/uploads/2024/03/Report_ISPOR_PREZZO_E_RIMBORSO.pdf



Per la determinazione del valore terapeutico aggiunto, che ad oggi sembra essere il *driver* principale nel giudizio finale sull'innovatività ^{27, 28}, **non sono previste norme specifiche in tema di valutazione delle combinazioni rispetto alle monoterapie**. Inoltre, le evidenze presentate a supporto delle terapie combinate, molto spesso, non risultano disegnate in modo utile allo scopo di isolare i contributi delle singole componenti.

Nel caso dei medicinali *add-on*, le Aziende titolari delle relative AIC possono decidere autonomamente se presentare o meno la richiesta di riconoscimento dell'innovatività. Mentre, nel caso dei *backbone*, questo può avvenire solo nel caso in cui si sia verificato a monte un cambio dell'indicazione (estensione) in RCP a livello EMA. Nelle situazioni in cui questo non avvenga, l'innovatività potrà essere riconosciuta al solo *add-on*.

Tuttavia, l'Azienda titolare dell'AIC del *backbone* può decidere di non presentare richiesta per il riconoscimento dell'innovatività, pur presentando il cambio del *label* EMA, compromettendo di fatto l'esito della richiesta di innovatività effettuata dall'*add-on* (Archetipo 2).

Situazione *to be*

Pragmaticamente e in un'ottica di semplificazione dei processi, in casi di richiesta simultanea da parte di entrambi i titolari dei medicinali in combinazione, **il regolatore potrebbe optare per una valutazione complessiva dell'associazione, riconoscendo lo stesso esito della richiesta ad entrambi**. Tuttavia, l'assegnazione dell'innovatività per le singole componenti incluse in una combinazione dovrà riservarsi una quota discrezionale di giudizio servendosi di modelli definiti dall'Autorità regolatoria, responsabile dell'assegnazione.

27. Jommi C, Galeone C. The Evaluation of Drug Innovativeness in Italy: Key Determinants and Internal Consistency. *Pharmacoecoon Open*. 2023 May;7(3):373-381. doi: 10.1007/s41669-023-00393-3. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36763319; PMCID: PMC10169980
28. Fortinguerra F, Perna S, Marini R, Dell'Utri A, Trapanese M, Trotta F, Scientific & Technical Committee (Commissione Tecnico-Scientifica, CTS) of Italian Medicines Agency-AIFA. The Assessment of the Innovativeness of a New Medicine in Italy. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 8;8:793640.

4.

Aspetti Tecnici e Operativi

A cura di: **Annalisa Capuano, Francesco Perrone, Entela Xoxi**

4.1. Introduzione

Farmacovigilanza: gestione del tracciamento e reporting degli eventi avversi correlati alle combinazioni

L'uso concomitante di due o più farmaci (assunti come singoli principi attivi in associazione oppure in una sola formulazione - polipillola o *single pill combination* - SPC) viene preso in considerazione quando la somministrazione di un singolo farmaco produce una risposta terapeutica insufficiente oppure in caso di ridotta aderenza e persistenza alla terapia (rispettivamente, la mancata assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico e/o il mancato mantenimento nel tempo della terapia farmacologica)²⁹.

Per quanto riguarda gli aspetti di tollerabilità e sicurezza, bisogna innanzitutto ricordare ciò che avviene al fine di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di EMA. Ad esempio, quando una terapia di combinazione è formulata come SPC, è necessario che l'azienda produttrice fornisca i dati non clinici e clinici a supporto di un profilo beneficio/rischio che sia almeno buono quanto quello dei singoli agenti e dati farmacodinamici e farmacocinetici per valutare il potenziale di interazioni tra farmaci (*drug-drug interactions*, DDI). Nello specifico, il richiedente è tenuto a valutare eventuali interazioni farmacocinetiche potenzialmente correlate ad un beneficio clinico in volontari sani, pazienti e sottogruppi di pazienti ad alto rischio (anziani e coloro che soffrono di specifiche patologie). Pertanto, sebbene le DDI rappresentino una preoccupazione importante per lo sviluppo di prodotti combinati, un'approfondita valutazione in fase *pre-marketing* può migliorare la sicurezza delle SPC rispetto alle terapie singole più tradizionali, spesso utilizzate in combinazioni che

29. Serena Perna - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), "Indicatori per la valutazione dell'aderenza e della persistenza al trattamento farmacologico", OsMed 2019. Available at https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/2020.08.04_PERNA_OsMed-2019.pdf



non sono state formalmente testate ³⁰. È il caso, ad esempio, del trattamento cronico con statine (disponibili in diverse SPC in associazione ai calcio-antagonisti diidropiridinici), spesso associato ad un elevato rischio di DDI in soggetti trattati con inibitori del CYP3A4 che, bloccando l'ossidazione della statina nel metabolismo di fase I, ne incrementano la biodisponibilità e il rischio di miositi e rhabdomiolisi ^{31,32}. Le linee guida EMA sullo sviluppo clinico delle SPC riportano che, per qualsiasi medicinale a combinazione fissa, è necessario valutare i potenziali vantaggi clinici (sia in termini di efficacia che di sicurezza) della terapia di combinazione rispetto all'uso dei singoli componenti. Dovrebbero, inoltre, essere condotti studi per la caratterizzazione del profilo farmacocinetico e uno studio per la valutazione delle DDI tra i principi attivi contenuti nella SPC, a meno che la presenza o l'assenza di una DDI di natura farmacocinetica non possa essere stabilita tramite altre prove (studi in vitro o studi clinici già pubblicati) ³³. Anche per quel che concerne la conduzione di studi a supporto dell'efficacia e della sicurezza di terapie di combinazione nel *setting* oncologico, le recenti linee guida EMA ³⁴ richiamano l'attenzione sulla valutazione delle potenziali interazioni e sulla caratterizzazione (anche meccanicistica) delle tossicità *on-* e *off-target*. Infatti, tali studi, oltre a identificare il dosaggio meglio tollerato, dovrebbero mirare all'identificazione del/i prodotto/i causa di una specifica reazione avversa (ADR) al fine di guidare il clinico nella gestione della terapia in relazione ad una specifica tossicità osservata durante l'utilizzo della combinazione nella normale pratica clinica. Quanto riscontrato diverrà parte del Piano di gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP), documento presentato nell'ambito del dossier di una nuova AIC, i cui obiettivi sono identificare il profilo di sicurezza di un medicinale, indicare come caratterizzarne ulteriormente il suddetto profilo, descrivere le misure per prevenire o minimizzare i rischi, inclusa una valutazione dell'efficacia di tali interventi, indicare gli eventuali obblighi post-autorizzativi che sono stati imposti come condizione all'AIC (PASS, PAES) ³⁵.

Una volta ottenuta l'AIC, ha inizio per la nuova terapia di combinazione la fase di farmacovigilanza, ovvero il monitoraggio della sicurezza in un contesto di reale pratica clinica con il fine di identificare, valutare, comprendere e prevenire gli eventi avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso della stessa. Infatti, se da un lato la sperimentazione clinica *pre-marketing* consente di raccogliere dati completi, accurati e standardizzati, d'altro canto la stessa presenta una serie di limiti (breve durata della sperimentazione, *setting* della sperimentazione controllato, popolazione altamente selezionata di pazienti) che impediscono di poter caratterizzare appieno il profilo di tollerabilità di qualsiasi farmaco. La farma-

30. Peter Sleight, Hubert Pouleur, Faiez Zannad, Benefits, challenges, and registerability of the polypill, *European Heart Journal*, Volume 27, Issue 14, 2 July 2006, Pages 1651–1656, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi841>
31. Borghi C, Urso R, Cicero AF. Renin-angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(2):115-120.
32. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can.* 2014 Spring;66(2):124-32. doi: 10.3138/ptc.2012-65. PMID: 24799748; PMCID: PMC4006404.; Ezad S, Cheema H, Collins N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction. *Oxf Med Case Reports.* 2018 Mar 14;2018(3):omx104. doi: 10.1093/omcr/omx104. PMID: 29593874; PMCID: PMC5853001.
33. European Medicines Agency (EMA), "Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products". Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf
34. European Medicines Agency (EMA), "Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products". Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
35. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), "Misura di gestione del rischio". Available at <https://www.aifa.gov.it/misure-di-gestione-del-rischio>

covigilanza è in grado di contribuire al superamento di questi limiti poiché monitora il farmaco nelle normali condizioni di impiego, in un contesto di *real life* che è scevro dalle classiche restrizioni della sperimentazione clinica *pre-marketing* e, pertanto, è in grado di identificare ADR nuove, rare e/o gravi ³⁶.

Le *combo-therapies* impiegate in oncologia e onco-ematologia figurano tra le principali priorità dei sistemi di farmacovigilanza mondiali considerato che spesso i pazienti assumono la terapia di associazione, fatta di agenti chemioterapici, farmaci biotecnologici, ormoni, fattori di crescita e terapie *target*, insieme con terapie palliative, analgesiche, antiemetiche, oltre ad una medicina complementare e alternativa per la gestione della tossicità iatrogena. Questi complessi schemi politerapici aumentano il rischio di interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche, il tutto esacerbato dalla presenza delle *target therapy* che possono indurre risposte farmacogenetiche individuali. Il paziente oncologico, inoltre, presenta fragilità multiple rispetto alla popolazione generale, rappresentando così una ulteriore priorità per i sistemi di farmacovigilanza. Frequentemente tali patologie interessano, infatti, le popolazioni escluse dai *trial*, come le donne in gravidanza, i pazienti anziani e i pazienti pediatrici. Ad esempio, il carcinoma della mammella è la patologia oncologica più frequentemente riscontrata nelle gravide (viene diagnosticata nell'intervallo temporale che va dall'inizio del periodo gravidico fino a un anno dopo il parto con un'incidenza pari a 1 caso ogni 3.000-10.000 gravidanze ³⁷). In questa popolazione di pazienti i clinici possono contare sulla lunga storia di utilizzo della chemioterapia convenzionale, mentre è controindicata la terapia con *trastuzumab*, *lapatinib* e *pertuzumab* in quanto frequentemente associata a oligo-anidramnios con aumento del rischio di parto prematuro e di mortalità fetale, così come il ricorso a qualsiasi tipo di trattamento ormonale ³⁷.

In Italia le attività di farmacovigilanza sono coordinate dall'AIFA che, oltre a promuove programmi e studi di farmacovigilanza attiva, gestisce - in collaborazione con i Centri regionali di Farmacovigilanza (CRFV) - la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), *database* per la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR da farmaci e vaccini. La normativa europea sulla farmacovigilanza richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (grave e non grave, nota e non nota). Come riportato nel documento AIFA relativo alla gestione delle segnalazioni di sospetta ADR ³⁸, in RNF è possibile inserire il medicinale sospetto riportando il nome commerciale o il principio attivo,

36. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006 May; 29(5): 385-96

37. Collegio Italiano dei Senologi, "CARCINOMA MAMMARIO IN GRAVIDANZA". Available at 34. <https://www.senologia.it/wp-content/uploads/2021/08/Carcinoma-in-gravidanza-2021.08.pdf>

38. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), "PROCEDURA OPERATIVA AIFA PER I RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA: GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA". Available at https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Procedura_Operativa_RLFV_ottobre-2018.pdf/dc65d38c-7a5b-8de0-dec0-6493c69bb2cf



sebbene sia fortemente raccomandato di inserire il nome commerciale e nel caso di prodotti biologici anche il numero di lotto (art 102, lettera g, Direttiva 2010/84/UE; art 28, Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012). In mancanza di numero di lotto, infatti, non è possibile effettuare alcun accertamento su segnalazioni di inefficacia o difetti di qualità. Tali accorgimenti assicurano la tracciabilità del prodotto, consentendo di distinguere prodotti contenenti lo stesso principio attivo con lo stesso INN (*International Non-proprietary Name* o Denominazione Comune Internazionale, DCI) al fine di poter associare in modo chiaro uno specifico evento ad un preciso prodotto^{39, 40}. Inoltre, se il sospetto è un vaccino, oltre al numero di lotto è rilevante inserire le informazioni relative al numero di dose (I, II III) e/o di richiamo e all'ora della somministrazione. Nel caso di medicinali equivalenti si raccomanda di riportare anche il nome dell'azienda farmaceutica.

Durante tutto il processo regolatorio, dalla fase *pre-marketing* a quella *post-marketing*, per l'inserimento e il trasferimento dei dati relativi a farmaci e ADR si utilizza la terminologia medica internazionale MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), sviluppata sotto l'auspicio del Consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici ad uso umano (ICH)^{41, 42}. Un lessico comune è importante per evitare duplicati o la segnalazione di ADR che non corrispondono a eventi reali. Inoltre, per quel che concerne gli studi clinici condotti nel *setting* oncologico, la segnalazione di eventi avversi viene effettuata secondo i *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE; version 5, updated November, 2017)⁴³. Mentre MedDRA si concentra sulla denominazione e classificazione clinica e patologica delle ADR, il sistema CTCAE considera la gravità di un evento avverso, dove il grado 1 indica una tossicità lieve e il grado 5 indica la morte. Infine, con lo scopo di migliorare la segnalazione degli eventi avversi da parte del paziente, è stata sviluppata la versione *Patient-Reported Outcomes* del CTCAE (PRO-CTCAE)⁴⁴.

Al pari di qualsiasi farmaco, il tracciamento e *reporting* degli eventi avversi correlati alle combinazioni di farmaci (siano essi singoli principi attivi assunti in associazione oppure SPC) si basa sul sistema di segnalazione spontanea di AIFA. In particolare, in caso di comparsa di sospetta ADR durante la terapia con SPC o i singoli componenti in associazione può essere compilata una scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa e inviata via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza o al Titolare dell'AIC del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa oppure inviata direttamente *online* sul sito AIFA.

39. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products
40. Ministero della Salute, "Tracciabilità del farmaco: cosa sapere". Available at <https://www.salute.gov.it/portale/tracciabilita/dettaglioContenutiTracciabilita.jsp?lingua=italiano&id=5087&area=tracciabilita%20farmaco&menu=vuoto>
41. Baldo P, Fornasier G, Cioffi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm*. 2018 Aug;40(4):832-841. doi: 10.1007/s11096-018-0706-9. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069667; PMCID: PMC6132974.
42. MedDRA 2021. Available at https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_24_1_Italian.pdf
43. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Protocol Development. CTEP [Internet]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
44. Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. Patient-reported outcomes in cancer clinical trials: measuring symptomatic adverse events with the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:67-73.

Il solo sospetto è sufficiente per compilare la scheda, dal momento che il suo obiettivo è quello di fornire il più presto possibile l'allarme di un potenziale rischio. A seguito della compilazione, sarà cura del Responsabile di farmacovigilanza controllare la segnalazione ricevuta in termini di congruità dei dati e di completezza delle informazioni inserite e provvedere, entro 7 giorni dalla data di ricezione della scheda, all'inserimento della stessa nella RNF. Successivamente, tutte le segnalazioni inserite in RNF confluiscono, con una tempistica diversificata a seconda della gravità della reazione, nel database europeo EudraVigilance (15 giorni per le segnalazioni gravi e 90 giorni per quelle non gravi). Infine, tutte le segnalazioni sono inviate al database del *WHO Uppsala Monitoring Centre* ^{45, 46}.

Per garantire un buon tracciamento e *reporting* degli eventi avversi correlati alle terapie di combinazione, il primo passo è la corretta compilazione della scheda di segnalazione. La qualità dell'informazione è determinata dalla congruità dei dati, dalla loro completezza e dalla precisione con cui sono riportati. Qualora poi, sulla base delle informazioni riportate nelle schede di segnalazione inserite in RNF, dovesse essere identificato un aumento non atteso nella frequenza o nella gravità di un evento correlato ad una terapia di combinazione, l'associazione farmaco/evento sarà oggetto di approfondita valutazione nel corso della procedura denominata "analisi del segnale", condotta con cadenza semestrale da AIFA in collaborazione con i CRFV. L'analisi comprende una valutazione qualitativa caso per caso (*case-by-case assessment*) ed un'analisi quantitativa con tecniche di *data-mining* per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (tramite calcolo del *Reporting Odds Ratio* - ROR). Tale analisi è finalizzata alla ricerca di un segnale, ovvero un'ipotesi più o meno forte di una possibile connessione tra un farmaco e un evento avverso emersa dall'analisi di una o più fonti. Un segnale non è sufficiente a stabilire una correlazione causale tra il farmaco e l'evento, ma indica la necessità di ulteriori indagini per chiarire l'associazione osservata.

Pertanto, considerati i validi strumenti forniti ai segnalatori per la corretta compilazione della scheda di segnalazione nonché le procedure di analisi condotte da AIFA in collaborazione con i CRFV sui dati della segnalazione spontanea, non si evidenziano particolari problematiche relativamente al tracciamento e *reporting* degli eventi correlati alle terapie di combinazione. Se, infatti, il segnalatore (operatore sanitario o paziente/cittadino) si impegna, in primo luogo, a segnalare qualsiasi evento correlato a tali terapie (indipendentemente dalla sua gravità e dal fatto che sia atteso o meno) e, in secondo luogo, presta attenzione alla corretta compilazione della scheda di sospetta ADR, riportando almeno il nome della specialità medicinale e il dosaggio/posologia della terapia di combinazione, sarà possibile garantire un corretto tracciamento degli eventi associati ad esse.

45. Sviluppo ed uso dei farmaci: dal laboratorio alla clinica (p1223-1236) in Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. Farmacologia Principi di base e applicazioni terapeutiche (2019); Edizione Minerva Medica.

46. Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia. Regione Campania- Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli". http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=98&Itemid=205&lang=it



Rimangono, tuttavia, alcune criticità da affrontare. In primo luogo, la letteratura scientifica riporta casi di duplicazione terapeutica (ovvero doppia prescrizione dello stesso farmaco in una sola ricetta) in pazienti che ricevono SPC ⁴⁷. Tale fenomeno potrebbe dipendere da una non chiara ed esaustiva etichettatura del farmaco che non consentirebbe al paziente di essere adeguatamente informato circa i principi attivi che sta assumendo e, conseguentemente, di non poter informare adeguatamente il suo medico/farmacista. Da qui, il rischio di duplicazione terapeutica, DDI e ADR correlate. In secondo luogo, le evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia e della sicurezza delle terapie di combinazione provengono soprattutto da *trial* clinici ^{48, 49, 50, 51, 52, 53, 54}; pertanto, sarebbero necessarie ulteriori indagini mirate alla valutazione della *effectiveness* e del profilo di tollerabilità in un contesto di reale pratica clinica. Infine, una problematica strettamente connessa alla farmacovigilanza come l'*under-reporting* (ovvero la mancata segnalazione di una sospetta ADR da parte del personale medico-sanitario o dal cittadino e la compilazione erronea o incompleta delle schede di segnalazione) risulta ancora più evidente nel contesto delle terapie oncologiche a causa del fatto che le condizioni cliniche dei pazienti oncologici possono spesso essere confuse con le ADR. In tale contesto, migliorare la formazione degli operatori sanitari in materia di farmacovigilanza e coinvolgere il paziente, ad esempio con l'aiuto di associazioni dei pazienti o con l'utilizzo di strumenti elettronici (piattaforme web o App) può essere di aiuto per migliorare la segnalazione di sospette ADR da farmaci oncologici ^{55, 56, 57, 58}.

47. Moriarty F, Bennett K, Fahey T. Fixed-dose combination antihypertensives and risk of medication errors. *Heart*. 2019 Feb;105(3):204-209. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313492. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30072364; PMCID: PMC6388906.
48. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT). *Lancet (London, England)* 2005; 366: 895–906.
49. Hatala R, Pella D, Hatalová K, et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 603–612.; Nagy VL. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction with perindopril/amlodipine fixed-dose combination. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 469–476.
50. Poulter NR, Dolan E, Gupta AK, et al. Efficacy and safety of incremental dosing of a new single-pill formulation of perindopril and amlodipine in the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019; 19: 313–323.
51. Radchenko GD, Mushtenko LO, Sirenko YM. Influence of fixed-dose combination perindopril/amlodipine on target organ damage in patients with arterial hypertension with and without ischemic heart disease (results of EPHEs trial). *Vasc Health Risk Manag* 2018; 14: 265–278
52. Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, van Vugt J, Hassan T. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):1016-1028. doi: 10.1097/HJH.0000000000002381. PMID: 32371789; PMCID: PMC7253190.
53. Sarzani R, Laureti G, Gezzi A, Spannella F, Giulietti F. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022;13. doi:10.1177/20406223221102754;
54. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816. Epub 2009 Dec 21. PMID: 20026768.
55. Inman WH. Under-reporting of adverse drug reactions. *Br Med J Clin Res Ed*. 1985;290(6478):1355.
56. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):237–44.
57. Sewal RK, Saini VK, Medhi B. Forensic pharmacovigilance: newer dimension of pharmacovigilance. *J Forensic Leg Med*. 2015;34:113–8.
58. Bousquet C, Dahamna B, Guillemain-Lanne S, Darmoni SJ, Faviez C, Huot C, et al. The adverse drug reactions from patient reports in social media project: five major challenges to overcome to operationalize analysis and efficiently support pharmacovigilance process. *JMIR Res Protoc*. 2017;6(9):e17

4.2. Criticità nel definire il nesso di causalità (*causality assessment*) tra medicinale e reazione avversa in caso di una combinazione

“*Post hoc, ergo propter hoc*” (dopo di ciò, quindi a causa di ciò) non è sempre la risposta alla ricerca dell’associazione causa/effetto. Alla base della valutazione della causalità vi è, infatti, la definizione di tutti i passaggi che precedono la comparsa di un evento, considerando che nel contesto della farmacovigilanza così come in molte altre situazioni, non vi è una sola possibile causa per un determinato effetto o evento, ma è possibile riconoscere cause diverse, ognuna delle quali deve essere attentamente valutata. In tale contesto ci vengono in aiuto i criteri dello statistico britannico Bradford-Hill, descritti nel 1965 nel documento “*The environment and disease: association or causation?*”⁵⁹. Secondo Hill per dimostrare che un’associazione tra 2 eventi (come l’assunzione di un farmaco e la comparsa di un evento avverso) sia realmente causale è necessario valutare: la coerenza e la forza dell’associazione, la relazione temporale, la plausibilità biologica, il gradiente biologico (dose-risposta), l’evidenza sperimentale, la specificità, la coerenza e il giudizio di analogia. Tra questi, un ruolo cruciale è ricoperto dalla relazione temporale e dalla presenza di un meccanismo biologico in grado di spiegare la relazione causale, sebbene la plausibilità biologica dipenda dalle attuali conoscenze mediche; pertanto, la sua assenza non è necessariamente indicativa di un’associazione non causale, ma piuttosto di una nuova associazione^{60, 61}.

In farmacovigilanza vengono elencati diversi metodi per la valutazione della causalità, inclusi il giudizio di un esperto (una opinione di un esperto, ad esempio un clinico, relativamente ad una possibile associazione causale tenuti in considerazione tutti i possibili fattori che possono aver influito sulla comparsa dell’ADR), gli algoritmi (strumenti clinici solitamente nella forma di questionari che consentono di definire dopo una serie di *step* l’entità di un’associazione causale), come l’algoritmo di Naranjo⁶², e l’approccio probabilistico o Bayesiano, che utilizza le informazioni *a priori*, ovvero le conoscenze o le ipotesi che abbiamo precedentemente all’osservazione dei dati, per prendere decisioni *data-driven*⁶³.

La definizione del *causality assessment* tra farmaco/vaccino e ADR rappresenta uno *step* fondamentale nell’analisi dei dati provenienti dalla segnalazione spontanea, in quanto consente una valutazione preliminare in merito alla probabilità di associazione tra una certa reazione ed una terapia farmacologica. Come stabilito da AIFA, è compito dei CRFV effettuare la valutazione del nesso di causalità su tutte le schede di segnalazione di

59. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1965;58(5):295-300. doi:10.1177/003591576505800503
60. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. Int J Risk Saf Med. 2012;24(1):41-54. doi: 10.3233/JRS-2012-0552. PMID: 22436259.
61. Mascolo A, Scavone C, Sessa M, di Mauro G, Cimmaruta D, Orlando V, Rossi F, Sportiello L, Capuano A. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. Pharmacol Res. 2017 Sep;123:122-129. doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.005. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28694146.
62. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimation of adverse events. Drug Inf J 1995; 29: 319-25 ing the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol 43. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, et al. Causal or Ther 1981; 30: 239-45
63. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2008;31(1):21-37. doi: 10.2165/00002018-200831010-00003. PMID: 18095744.



reazione avversa di competenza regionale, dando priorità alle segnalazioni riportanti ADR gravi⁶⁴.

In particolare, la valutazione del *causality assessment* è effettuata mediante algoritmo di Naranjo per le coppie farmaco/ADR e classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per le coppie vaccino/AEFI⁶⁵.

Talora stabilire il nesso di causalità tra un farmaco e un ADR può risultare un processo complesso⁶⁶ alla luce dei numerosi fattori che possono contribuire alla comparsa della reazione avversa e che necessitano, pertanto, di essere attentamente considerati, come ad esempio le patologie concomitanti, i fattori genetici, la gravità della patologia per la quale il farmaco sospetto è stato utilizzato, i farmaci concomitanti. Inoltre, nella valutazione del nesso di causalità è opportuno valutare attentamente la plausibilità biologica a supporto dell'associazione farmaco/evento, cercando di distinguere gli eventi direttamente correlati al meccanismo di azione del/i farmaco/i o di un'attività farmacologica secondaria (come nel caso degli eventi avversi immuno-correlati da ICI), in gran parte prevedibili e spesso evitabili, da quelli potenzialmente non attesi sulla base del meccanismo di azione del/i farmaco/i, imprevedibili e spesso gravi. D'altro canto, è necessario valutare anche la presenza di una correlazione temporale plausibile tra l'assunzione del farmaco e la comparsa dell'evento⁶⁷. Tale difficoltà potrebbe essere ancora più evidente per combinazioni di farmaci impiegate nel *setting* oncologico per le quali il numero di fattori che possono concorrere alla comparsa dell'ADR aumenta ulteriormente. È noto, ad esempio, che il profilo di sicurezza delle combinazioni di farmaci impiegate nel trattamento di patologie neoplastiche non è sempre prevedibile a causa di tossicità sovrapposte⁶⁸. A tal riguardo, si distinguono diversi tipi di tossicità associate a *combo-therapy*, come ad esempio una tossicità di combinazione causata da uno dei due farmaci presenti nell'associazione (ad esempio, l'associazione *everolimus* + *exemestane* si associa a stomatite, *rash*, astenia e diarrea, eventi associati primariamente all'*everolimus* e che rendono la terapia di combinazione meno tollerata rispetto alla sola terapia con inibitori dell'aromatasi) e tossicità di combinazione attribuibile ad entrambi i farmaci (l'associazione inibitori MEK + inibitori AKT si associa a *rash* cutaneo e diarrea; entrambi i farmaci sono responsabili della comparsa di tali eventi o l'associazione *ipilimumab* + *nivolumab* che si associa ad aumento delle transaminasi, sebbene tale evento sia non comune con le monoterapie, o inibitori BRAF + inibitori MEK, associata a piressia sebbene tale evento sia non comune con le monoterapie)⁶⁹.

64. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), "FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza". Available at https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1447627/FAQ_gestione_segnalazioni_Marzo2021.pdf/

65. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), "PROCEDURA OPERATIVA PER I CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA/ORGANISMI/STRUTTURE REGIONALI STABILMENTE DEFINITI". Available at https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847366/Procedura_operativa_CRFV-novembre_2022.pdf

66. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, et al. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf* 1999 Dec; 21(6): 429–47

67. Park SR, Davis M, Doroshow JH, et al. Safety and feasibility of targeted agent combinations in solid tumours. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2013;10(3):154–68.

68. Lopez JS, Banerji U. Combine and conquer: challenges for targeted therapy combinations in early phase trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Jan;14(1):57-66. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.96. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27377132; PMCID: PMC6135233.

69. Meyboom RH, Hakster YA, Egberts AC, et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997 Dec; 17(6): 374–89

In definitiva, la valutazione della causalità è di per sé un processo articolato e complesso che richiede, da un lato, la presenza di informazioni dettagliate in merito al caso segnalato da sottoporre a valutazione (in questo ci vengono in aiuto i CTCAE e PRO-CTCAE) e, dall'altro, l'esperienza dell'operatore che applica l'algoritmo di Naranjo o qualsiasi altra metodica per stabilire la causalità. In tale contesto, un ruolo centrale è ricoperto dalla correttezza dei dati inseriti nella scheda di segnalazione che risulta, dunque, essenziale tanto per le fasi di *reporting* e tracciamento delle ADR correlate alle terapie di combinazione quanto per la definizione della causalità. In definitiva, è necessario continuare a garantire un'informazione indipendente e tempestiva sull'efficacia e la sicurezza delle terapie di combinazione ed attuare programmi di formazione/informazione in materia di farmacovigilanza indirizzati a pazienti e operatori sanitari al fine di incoraggiare la loro partecipazione consapevole al sistema di segnalazione spontanea.

4.3. Impatto sulla prescrivibilità e appropriatezza prescrittiva

Il farmacista e il medico (clinico) prescrittore collaborano per garantire terapie sicure ed efficaci. Il medico stabilisce il trattamento in base alla situazione clinica del paziente, mentre il farmacista verifica che tutto sia conforme alle normative, controlla la compatibilità con altre terapie e promuove l'aderenza al trattamento. Questa collaborazione migliora il monitoraggio delle prescrizioni, elevando la qualità dell'assistenza e la sostenibilità del SSN. Il ruolo del farmacista va oltre la semplice distribuzione dei farmaci. Oltre a garantire la correttezza delle prescrizioni, si occupa di monitorare le terapie, della farmacovigilanza, della collaborazione tra professionisti e del supporto nelle decisioni terapeutiche. Promuovendo l'aderenza alle cure, contribuisce alla sicurezza, all'efficacia e all'ottimizzazione delle terapie, con un impatto positivo sulla qualità dell'assistenza ai pazienti.

Inerentemente **al controllo nella dispensazione dei medicinali**, il farmacista è responsabile del:

- 1. Controllo formale:** verifica la completezza dei requisiti necessari affinché una prescrizione sia validamente spedita. Ciò include la conferma che la prescrizione sia stata effettuata, quando previsto, da centri autorizzati dalla Regione.
- 2. Controllo regolatorio:** si accerta che la prescrizione rispetti le normative relative alla rimborsabilità del farmaco da parte del SSN (criteri di eleggibilità secondo i registri AIFA in caso in cui la terapia sia sottoposta a monitoraggio).
- 3. Controllo farmacologico:** verifica che la prescrizione sia coerente con la diagnosi, l'indicazione terapeutica, le dosi, le modalità di somministrazione, le controindicazioni e le terapie associate, in conformità con il RCP e le condizioni fisiopatologiche del paziente.



Il farmacista **nell'ambito del controllo e validazione della prescrizione** è responsabile della ⁷⁰:

1. **Verifica dell'appropriatezza prescrittiva** intesa come: verifica dell'impiego del medicinale secondo le indicazioni terapeutiche approvate e/o attivazione delle procedure *off-label*; verifica della correttezza dei calcoli relativi alla dose e alle sue riduzioni, anche in base alle condizioni cliniche generali del paziente (ad esempio, insufficienze d'organo, neutropenie, piastrinopenie o altre condizioni che richiedano un approfondimento sulla correttezza del dosaggio prescritto); verifica dell'adeguatezza delle terapie ancillari e dei protocolli generali.
2. **Verifica dell'appropriatezza tecnico/farmaceutica** intesa come: correttezza della scelta dei volumi di infusione, dei solventi impiegati, delle concentrazioni e delle specifiche modalità di allestimento; compatibilità tra i componenti impiegati, compresi i materiali costituenti i dispositivi di preparazione/somministrazione della terapia; compatibilità fra le tempistiche di infusione e le stabilità assegnate ai trattamenti preparati.

Per i medicinali sottoposti a registro AIFA il farmacista può essere chiamato a verificare ulteriori aspetti clinici e regolatori nell'ambito dell'**appropriatezza prescrittiva**. Tra questi aspetti ci sono la presenza e/o il livello di espressione di specifici *target* molecolari, la presenza di polimorfismi, condizioni patologiche concomitanti e possibili interazioni con medicinali non-oncologici. Inoltre, il farmacista svolge attività formali di verifica per i registri AIFA, che includono la conformità alle indicazioni terapeutiche rimborsate, la coerenza della posologia, della modalità di somministrazione e della durata del trattamento rispetto al RCP. Tra le sue competenze rientra anche il controllo della corretta compilazione da parte del clinico della scheda di richiesta farmaco (RF), della scheda di dispensazione farmaco (DF) e della scheda di Rivalutazione stato di malattia (RIV). Quest'ultima è fondamentale per i *follow-up* obbligatori, essenziale nel monitoraggio degli eventuali *outcome-based agreement* eventualmente presenti per una specifica indicazione terapeutica, sia in monoterapia che in combinazione)⁷¹.

La verifica dell'appropriatezza prescrittiva è cruciale nella dispensazione dei medicinali oncologici, sia in monoterapie che in combinazioni. Questo processo è particolarmente rilevante per prevenire errori, specialmente nei farmaci somministrati per via parenterale, caratterizzati da elevata tossicità e che richiedono una personalizzazione dei dosaggi in base al quadro clinico del paziente. Tuttavia, l'aumento dell'uso di medicinali orali nelle terapie oncologiche porta con sé nuove sfide. Anche se possono sembrare facili da gestire, i medicinali orali comportano rischi specifici, con errori di prescrizione e dispensazione che differiscono da quelli dei medicinali endovenosi (parenterali). Nella chemioterapia endovenosa, il trattamento è principalmente gestito in una struttura ospedaliera, dove si utilizzano sistemi informatizzati, protocolli standardizzati e un monitoraggio multidisciplinare. Al contrario, i medicinali orali sono assunti

70. Società Italiana Dei Farmacisti Ospedalieri (SIFO), "Standard Tecnici Di Galenica Oncologica". Available at https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/Standard_tecnici_di_Galenica_Oncologica.pdf

71. Società Italiana Dei Farmacisti Ospedalieri (SIFO), "La dispensazione del farmaco oncologico orale in farmacia ospedaliera". Available at https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/volume_terapie_orali.pdf

a domicilio, coinvolgendo pazienti, familiari e professionisti come medici di base e farmacisti, il che rende i processi di prescrizione meno strutturati e aumenta il rischio di errori. Le differenze nelle politiche regionali di dispensazione dei medicinali complicano ulteriormente la creazione di *standard* condivisi e di un quadro normativo uniforme con possibili conseguenze sulla sicurezza dei pazienti. Per questo motivo, è fondamentale adottare un approccio integrato che garantisca una corretta gestione delle terapie oncologiche e oncoematologiche, tenendo conto delle specificità dei medicinali orali e parenterali e assicurando un attento controllo lungo tutto il percorso terapeutico.

4.4. Criticità legate ai medicinali inclusi nei registri di monitoraggio nel caso di combinazioni

In un contesto dove le combinazioni terapeutiche, in particolare quelle oncologiche, sono in continua espansione **è fondamentale potenziare in modo significativo i sistemi di raccolta dati (specialmente quelli *post-marketing*) per migliorare la capacità dei sistemi esistenti di monitorare efficacemente i trattamenti in combinazione.**

I registri AIFA si configurano come uno strumento amministrativo e tecnico-scientifico molto efficace per garantire la **tracciabilità sia delle monoterapie che delle combinazioni terapeutiche**. Da un punto di vista prescrittivo, le combinazioni non presentano differenze sostanziali rispetto alle monoterapie, e quindi le regole di riferimento sono già ben consolidate nel processo nazionale di valutazione e negoziazione. Tuttavia, è necessario definire con maggiore precisione l'impatto dell'utilizzo della combinazione e delle sue singole componenti (medicinali), all'interno del registro di monitoraggio AIFA. Attualmente, quasi tutti i medicinali oncologici, comprese le nuove entità chimiche/nuova indicazione terapeutica e le estensioni d'indicazione terapeutica, sono monitorati tramite i registri AIFA. L'inserimento di un medicinale nel registro avviene in seguito al rilascio dell'AIC e/o l'approvazione di un'estensione di una indicazione terapeutica. La piattaforma dei Registri AIFA rappresenta un'infrastruttura informatica che garantisce un accesso uniforme ai trattamenti su tutto il territorio nazionale, assicurando il controllo dell'appropriatezza prescrittiva. Co-gestito con le Regioni, il sistema consente anche il monitoraggio della spesa farmaceutica per i medicinali sottoposti a monitoraggio AIFA. Le aziende farmaceutiche interagiscono con le farmacie ospedaliere coinvolte nelle attività di dispensazione del medicinale e nella gestione dei MEA) attraverso un profilo dedicato all'interno della piattaforma dei registri.

I registri AIFA hanno diversi obiettivi fondamentali per garantire uso corretto e monitorato dei medicinali nella pratica clinica italiana. Tra questi⁷²:

1. **Appropriatezza prescrittiva:** garantire che i medicinali siano utilizzati in conformità con le normative stabilite sulla base delle dispo-

72. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), *Analisi registri di monitoraggio*. Available at <https://www.aifa.gov.it/analisi-registri-di-monitoraggio>. Ultimo accesso: 21 ottobre 2024.



sizioni regolatorie fissate dalle Commissioni AIFA (oggi, Commissione Scientifica ed Economica - CSE);

2. **Monitoraggio dell'uso dei medicinali:** analizzare come vengono impiegati i medicinali nei vari contesti assistenziali, sia a livello regionale che nazionale. **I dati raccolti vengono elaborati in report tecnico-scientifici specifici per ciascun medicinale e indicazione terapeutica**, fornendo un'analisi dettagliata delle informazioni demografiche dei pazienti, caratteristiche dei trattamenti, della mobilità regionale, dell'efficienza organizzativa e degli eventuali accordi negoziali (MEA);
3. **Valutazione dell'impatto clinico-terapeutico:** esaminare l'efficacia dei medicinali nel contesto assistenziale italiano, confrontandola con le evidenze provenienti dagli studi clinici registrativi;
4. **Gestione della rimborsabilità condizionata** (ovvero MEA): applicare i MEA (*patient-level*) che legano la rimborsabilità del medicinale agli esiti clinici ottenuti, assicurando un uso efficiente delle risorse del SSN;
5. **Produzione di informazioni tecnico-scientifiche:** fornire ai medici e agli operatori sanitari dati clinici ed economici aggiornati riguardo l'uso dei medicinali sottoposti a monitoraggio AIFA. I report tecnico-scientifici ⁷³ sono strumenti sintetici ma di grande valore informativo, rivolto a tutti gli operatori del settore che necessitano di una informazione istituzionale basata su dati forniti dall'azienda farmaceutica nei *Dossier* di richiesta della rimborsabilità e prezzo, oltre a revisioni indipendenti delle evidenze cliniche ed economiche condotte da esperti AIFA. Inoltre, i *report* sono documenti dinamici che possono essere aggiornati e integrati con dati reali, raccolti in pratica clinica attraverso il registro AIFA.

La principale criticità è la mancanza di un aggiornamento strutturato e regolare di questi obiettivi. In particolare, per quanto riguarda il *Monitoraggio dell'uso dei medicinali* (punto 2 sopra riportato) il numero di *report* di chiusura è estremamente limitato: sono stati pubblicati solo 4 *report* a fronte di 266 registri (indicazioni terapeutiche) chiusi tra il 2008 e il 2024 tutti relativi esclusivamente all'indicazione del tumore della prostata. Anche i *report* tecnico-scientifici (punto 5) mostrano una situazione simile: ne sono stati prodotti solo 7 di cui 6 dedicati a *Advanced Therapy Medicinal Product* (ATMP) e 1 riguardante un anticorpo di nuova generazione farmaco-coniugato mirato contro HER2. In ambito oncologico, il numero dei registri attivi è significativo ⁷⁴: attualmente ci sono 330 registri attivi (indicazioni terapeutiche), di cui 209 nell'area onco-ematologica. Inoltre, **89 registri monitorano terapie oncologiche in combinazione**, di cui 2 sono registri di medicinali inclusi nell'Elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/1996. Questo scenario mette in evidenza l'urgente necessità di una strategia sistematica per aggiornare e pubblicare i dati, al fine di garantire un monitoraggio più efficace e una maggiore trasparenza nell'utilizzo dei farmaci soggetti a registro AIFA.

73. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), *Report tecnico-scientifici per specialità medicinale*. Available at <https://www.aifa.gov.it/report-tecnico-scientifici>. Ultimo accesso: 21 ottobre 2024.

74. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), *Elenco dei registri di monitoraggio AIFA*. Available at <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>. Ultimo accesso: 21 ottobre 2024

È importante evidenziare che il registro AIFA è progettato per raccogliere dati *patient-level* per ogni specifica indicazione terapeutica. Pertanto, sia per AIFA che per gli operatori sanitari, è fondamentale garantire un monitoraggio efficace in entrambe le situazioni, sia per l'uso del farmaco in monoterapia che in combinazione. Questo approccio è essenziale per garantire una tracciabilità accurata delle singole componenti della terapia combinata. Le difficoltà operative si presentano quando la raccolta dei dati non è coerente tra la monoterapia e le combinazioni. Attualmente (ottobre 2024), tra gli 89 registri dedicati alle combinazioni terapeutiche in oncologia, 13 sono registri doppi che separatamente gestiscono i medicinali coinvolti nelle combinazioni, creando potenziali incongruenze nella tracciabilità e nell'analisi dell'utilizzo clinico.

Poiché l'architettura dei registri lo consente – come dimostrano i registri multifarmaco – e considerando l'accesso e la condivisione tra utenti, **sarebbe auspicabile che in futuro una stessa indicazione terapeutica che coinvolge due medicinali distinti e due aziende farmaceutiche venga monitorata attraverso un unico registro. Attualmente (ottobre 2024), invece, esistono 13 registri separati (doppi) per le combinazioni terapeutiche.** Un approccio più integrato, simile a quello dei *disease-registry*, sarebbe ottimale anche per scopi (puramente) regolatori⁷⁵. Tuttavia, se si decidesse di mantenere l'attuale gestione (registri separati per medicinale), si potrebbe almeno riorganizzare l'Elenco dei registri di monitoraggio AIFA (reperibile sul sito web dell'Agenzia), riportando con una sola riga per ogni indicazione terapeutica che include una combinazione tra medicinali. In questa nuova riorganizzazione, potrebbe essere aggiunta **una colonna dedicata al numero totale di registri coinvolti per quella specifica combinazione**, facilitando così la consultazione e la comprensione dell'effettivo frazionamento del monitoraggio. Questo migliorerebbe la chiarezza, permettendo agli operatori sanitari – medici e farmacisti – di comprendere immediatamente il livello di priorità e l'obiettivo del monitoraggio AIFA: se sia focalizzato su una singola componente della terapia o sull'intera combinazione. Inoltre, sarebbe più semplice determinare se la combinazione coinvolge medicinali di aziende farmaceutiche diverse oppure della stessa azienda e se si tratta di una combinazione tra chemioterapia e un nuovo medicinale o tra medicinali di recente approvazione.

Si delineano due scenari principali.

1. Lo scenario **★** (difficilmente realizzabile): riguarda combinazioni terapeutiche per le quali la creazione di un registro unico risulta complessa, ad esempio: *binimetinib* ed *encorafenib* nel trattamento del melanoma metastatico, *nivolumab* e *ipilimumab* in diverse indicazioni, etc.
2. Lo scenario **★** potrebbe verificarsi nei seguenti casi:
 - Il registro per la monoterapia è stato attivo per anni e chiuso prima del lancio della combinazione (ad esempio, nel *setting* del mieloma multiplo);
 - La monoterapia non è stata soggetta a monitoraggio tramite i registri AIFA, come nel caso di chemioterapie o steroidi prima dell'era degli anticorpi monoclonali);

75. European Medicines Agency (EMA), "Patient registries initiative". Available at <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/patient-registries>



	Registro		MEA	
	SI ★	NO ★	SI	NO
Medicinale A (mono) <i>backbone</i>	SI ★	NO ★	SI	NO
Medicinale A + B (combo)	SI ★	NO ★	SI	NO

- Esiste anche un ulteriore scenario che include i casi con registro in monoterapia e combinazione.

Quando una monoterapia (*backbone*) è già monitorata, anche la susseguente combinazione terapeutica deve essere seguita attentamente, per garantire una continuità nella raccolta dei dati e nel controllo dell'appropriatezza delle prescrizioni. Oltre ai due scenari già delineati, si aggiunge un ulteriore caso emblematico: esempio di melanoma con gli inibitori BRAF e MEK ^{76, 77, 78, 79, 80}.

L'approccio migliore sarebbe l'implementazione di un registro di patologia, che consentirebbe di tracciare in modo integrato l'intero percorso terapeutico, indipendentemente dalla sequenza o dalla combinazione dei trattamenti. Oltre a migliorare l'accessibilità, i dati raccolti dai registri potrebbero essere utilizzati strategicamente per: Assicurare l'appropriatezza delle prescrizioni, monitorando l'uso delle combinazioni terapeutiche in base alle evidenze scientifiche e alle normative vigenti. Verificare la solidità degli studi farmaco-economici, fornendo dati reali a supporto delle valutazioni di costo-efficacia. Ottimizzare l'allocazione delle risorse sanitarie, riducendo gli sprechi e migliorando la sostenibilità del sistema. Promuovere un accesso equo ai medicinali, evitando disparità territoriali e garantendo a tutti i pazienti la stessa opportunità di ricevere trattamenti innovativi. Questa strategia renderebbe il sistema dei registri AIFA più coerente ed efficiente, con un impatto positivo sulla qualità delle cure e sulla gestione complessiva delle terapie oncologiche.

4.5. Rischi e criticità per i pazienti nel caso di combinazioni di farmaci

Come riportato nel Paragrafo 4.1, la crescita esponenziale del numero di nuove opzioni di trattamento in oncologia probabilmente renderà le DDl una criticità ancora più frequente. La conoscenza delle potenziali interazioni farmacologiche nei pazienti che sono comunemente esposti alla politerapia e lo sviluppo di strategie istituzionali per ridurre al minimo questi rischi nascosti sono necessari per prevenire danni al benessere del

76. Determina AIFA n. 1388 del 30 ottobre 2015, GU Serie Generale n.256 del 03-11-2015. Available at https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-11-03&atto.codiceRedazionale=15A08287&elenco30giorni=true. Ultimo accesso: 21 ottobre 2024.
77. Nota AIFA di chiarimento relativa all'associazione Tafinlar (trametinib in regime 648/96). Available at <https://www.aifa.gov.it/-/nota-di-chiarimento-relativa-all-associazione-tafinlar-trametinib-in-regime-648-96-04-05-2015>. Ultimo accesso: 21 ottobre 2024.
78. Aggiornamento AIFA versione Registro ZELBORAF. Available at <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-versione-registro-zelboraf-04-11-2015>. Ultimo accesso: 21 ottobre 2024.
79. Procedure AIFA di applicazione Managed Entry Agreement (medicinali ZELBORAF L.648/96 e ZELBORAF in associazione a COTELLIC). Available at <https://www.aifa.gov.it/-/procedure-di-applicazione-managed-entry-agreement-medicinali-zelboraf-l-648-96-e-zelboraf-in-associazione-a-cotellic-26-05-2017>. Ultimo accesso: 21 ottobre 2024.
80. Nota AIFA esplicativa su Registro ZELBORAF (per i pazienti in terapia con vemurafenib in associazione a cobimetinib). Available at <https://www.aifa.gov.it/-/registro-zelboraf-nota-esplicativa-per-i-pazienti-in-terapia-con-vemurafenib-in-associazione-a-cobimetinib-17-10-2016>. Ultimo accesso: 21 ottobre 2024.

paziente. I pazienti affetti da cancro sono particolarmente suscettibili alle DDI, perché assumono frequentemente molti farmaci oltre agli agenti antineoplastici (per di più in combinazione), come farmaci per trattare le comorbilità, per alleviare i sintomi della malattia e per trattare gli eventi avversi indotti dal trattamento oncologico. Inoltre, i parametri farmacocinetici di molti farmaci possono essere alterati a causa di un assorbimento compromesso dovuto a mucositi e diarrea, aumento del volume di distribuzione derivante da edemi e metabolismo alterato secondario a disfunzioni epatiche e/o renali.

Le terapie combinate, sfruttando la sinergia di trattamenti con diversi meccanismi d'azione differenti, garantiscono in genere maggiori benefici clinici rispetto alle singole componenti. Una terapia combinata può essere considerata qualcosa di più della somma delle sue parti. In particolare modo sulle combinazioni in oncologia, la maggior parte di loro **ha un'efficacia clinica additiva, ma non sinergica**; secondo uno studio pubblicato da *Hwangbo et al.*⁸¹, è stato dimostrato che il modello di additività può essere utilizzato per prevedere la probabilità di successo o fallimento delle combinazioni di farmaci negli studi di fase III, misurando il successo come miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto al braccio di controllo (monoterapie). Inoltre, i risultati riportati implicano che **il trattamento sequenziale può essere efficace quanto le combinazioni concomitanti**. Si cita che *“supponendo combinazioni con efficacia additiva, in cui il farmaco A e il farmaco B migliorano la PFS di un dato valore indipendentemente dal fatto che vengano somministrati in prima o seconda linea, una strategia in cui il farmaco A viene somministrato per primo e il farmaco B viene somministrato alla progressione, ovvero il sequenziamento anziché la combinazione, può ottenere un'efficacia simile a lungo termine, che è ciò che conta di più per i pazienti. In questo contesto, se il farmaco A e il farmaco B inducono tossicità sinergicamente, usare il farmaco A più il farmaco B in combinazione può essere uno svantaggio per la qualità della vita e non migliorare la sopravvivenza complessiva, anche se migliorano il tempo alla prima progressione”*. Come concludono gli autori, la metodologia proposta sembra adattabile per **identificare tossicità sinergiche rispetto a quelle additive delle combinazioni**: *“dopo aver stabilito che la maggior parte delle combinazioni in oncologia ha effetti additivi ma non sinergici, sarà fondamentale capire se la tossicità delle singole combinazioni è additiva o sinergica per informare le linee guida di trattamento e guidare studi futuri sulla combinazione rispetto al sequenziamento”*.

81. Hwangbo H, Patterson SC, Dai A, Plana D, Palmer AC. Additivity predicts the efficacy of most approved combination therapies for advanced cancer. *Nat Cancer*. 2023 Dec;4(12):1693-1704.

5.

Survey ISPOR Italy-Rome Chapter

5.1. Introduzione

A conclusione di questo percorso di analisi del tema delle terapie combinate nel contesto italiano, More Than Access (MTA), in collaborazione con ISPOR Italy Rome-Chapter, ha integrato le analisi sopra riportate, tramite la veicolazione di una *survey* rivolta ai soci iscritti alla Società Scientifica, che rappresentano i diversi portatori di interesse del sistema salute.

La veicolazione *online* della *survey* ha rappresentato un mezzo utile alla raccolta di evidenze da sottoporre all'attenzione delle Istituzioni, al fine ultimo di provare l'esistenza di una urgenza di risolvere le criticità emerse dall'analisi e identificare soluzioni che meritano una discussione approfondita nel nostro paese.

Il processo si è articolato in 3 fasi:

- **Fase 1: analisi del contesto delle terapie combinate in Italia e costruzione della *survey***

MTA, con il supporto dei Responsabili Scientifici e del *panel* di esperti coinvolto nella stesura del report, dopo un'attenta analisi, ha individuato 3 domini di interesse (oggetto di discussione nei capitoli precedenti); ogni dominio è stato declinato in diverse domande (a risposta multipla, risposte aperte per eventuali note, espressione delle preferenze) per raccogliere precise informazioni, al fine di trovare riscontro ai pareri discussi durante le riunioni.

- **Fase 2 fase: validazione del questionario**

Il questionario è stato successivamente validato dai Responsabili Scientifici, ai quali è stato chiesto di proporre eventuali ulteriori temi di interesse da inserire nell'indagine.

- **Fase 3 fase: erogazione del questionario**

Il questionario è stato erogato attraverso l'invio di un *link* ai soci ISPOR Italy Rome-Chapter, unitamente alle istruzioni per la compilazione.



5.2. Il questionario

Di seguito sono riportati i 12 quesiti individuati dal gruppo di lavoro e le istruzioni per la compilazione.

Segmentazione

1. Ente di appartenenza

- Azienda Farmaceutica
-
- Accademia
-
- Società di consulenza
-
- Agenzia Regolatoria (AIFA, ISS, MinSal, MEF)
-
- Altro: [specificare la tipologia (es. Agenzia Regionale o Centrale di committenza) _____]
-

2. Ruolo nell'ente di appartenenza

- Esecutivo/Dirigenziale
-
- Manageriale
-
- Operativo
-
- Altro: [specificare la posizione _____]
-

2.2. Specificare posizione lavorativa

3. Anni di esperienza nel ruolo indicato

- >10 anni
-
- Tra 5 e ≤10 anni
-
- Tra 3 e ≤5 anni
-
- ≤3 anni
-
- Altro: [specificare la tipologia (es. Agenzia Regionale o Centrale di committenza) _____]
-

Survey

1. Qual è il Suo grado di conoscenza del tema delle combinazioni di medicinali? (Da 0=min a 10=max)



2. Quale tra i seguenti domini crede sia quello più vicino alla Sua esperienza?

- Scientifico ed Economico (*market access*, processi di valutazione e negoziazione, *time-to-reimbursement*)
- Legislativo e Regolatorio (*framework* legislativo europeo e nazionale, rischi per le Aziende e il SSN)
- Tecnico e Operativo (farmacovigilanza, registri di monitoraggio, impatto su prescrittori/decisori vs pazienti)

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

3. In base alla Sua esperienza/conoscenza, ci sono criticità specifiche per le combinazioni di medicinali?

- Sì
- NO
- Non so

Una sola scelta.

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

4. (Se Sì) - Ordinare le principali criticità rilevate (ordine di preferenza da 1 - più importante a 5 - meno importante)

- Assessment* tecnico-scientifico (definizione del valore)
- Assessment* economico-negoziabile (definizione del prezzo)
- Time-to-reimbursement*
- Framework* legislativo e potenziali rischi per le Aziende (es. implicazioni legali, gestione del cosviluppo)
- Farmacovigilanza (gestione delle combinazioni in termini di responsabilità d'uso e *safety*)
- Altro [specificare _____]

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

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

5. Quale tra i seguenti domini crede sia quello più vicino alla Sua esperienza?

- Sì
- NO
- Non so

Una sola scelta.

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

6. Le maggiori criticità in tema di combinazioni di medicinali si riscontrano in caso di differenti *Marketing Authorization Holder* (MAH). Quale crede sia la principale sfida per l'ottenimento della rimborsabilità della combinazione?

- Time-to-reimbursement* più lungo legato all'*assessment* per ciascun medicinale della combinazione
- Disallineamento tra i due MAH nelle tempistiche di sottomissione del P&R Dossier (in caso di eventuale combinazione tra un *backbone* e un *add-on*)
- Riconoscimento del valore terapeutico aggiunto vista la difficoltà di individuare con certezza il *driver* di efficacia della combinazione
- Disallineamento tra i due MAH in termini di stime presentate nel P&R Dossier (popolazione eleggibile, penetrazione del mercato, ecc.) e nella proposta di valore
- Scarso interesse a rinegoziare da parte del MAH dell'eventuale *backbone* per logiche di mercato
- Tempo necessario per la rinegoziazione secondo la logica "*blended price*"
- Disallineamento tra i due MAH nella proposta di valore e nelle stime di mercato della combinazione
- Altro [specificare _____]

Nota:

- Per *backbone* si intende un medicinale già disponibile sul mercato il cui utilizzo è consolidato in diverse patologie e presenta, spesso, molteplici indicazioni.
- Per *add-on* si intende un nuovo medicinale che richiede l'ammissione alla rimborsabilità in combinazione con un medicinale già approvato e disponibile sul mercato (*backbone*).
- *Blended price*: prezzo unico come media 'ponderata' dei prezzi per indicazione (prezzo per intera molecola).

Una sola scelta.

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".



7. In caso di MAH diversi, spesso risulta difficile individuare con certezza il *driver* nella combinazione; tuttavia, spesso è il farmaco *add-on* che investe nella nuova sperimentazione clinica. Ritiene sia giusto un approccio negoziale semplificato che garantisca un eventuale *premium-price* solo per il farmaco *add-on*?

- Sì, essendo presumibilmente il *driver* d'efficacia della combinazione
- Sì, ma solo se il MAH dell'*add-on* risulta l'unico *sponsor* dei *trial* clinici
- NO, è necessario un approccio negoziale che garantisca condizioni negoziali eque per entrambi i medicinali visti i risultati d'efficacia e sicurezza ottenuti dalla combinazione e non dalla monoterapia
- Non so

Una sola scelta.

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

8. Dal punto di vista del MAH, l'approccio *blended price* non risulta del tutto conveniente (impatto a cascata dello sconto su tutte le indicazioni della molecola) per il *backbone*. Al fine di garantire un accesso più equo e incentivare il MAH del *backbone* a negoziare, ritiene auspicabile l'implementazione dell'approccio "*indication-based price*"?

- Sì
- NO
- Non so

Nota:

- *Indication-Based-Pricing* (IBP): prezzo pubblico unico e sconti e/o *Managed Entry Agreement* (MEA) per indicazione.

Una sola scelta.

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

9. Nell'ambito delle combinazioni, esiste il rischio di comportamento concertato da parte di MAH diversi. A livello legislativo, secondo la Sua esperienza l'AIFA/legislatore potrebbe intervenire per regolare tale comportamento aziendale...

- Fissando a priori regole sulla tipologia di sperimentazioni cliniche da poter condurre (studi indipendenti e/o logiche di co-sviluppo)
- Definendo *proxy* di *iter* regolatori per le combinazioni (es. modalità di sottomissione da parte di diversi MAH, modalità di *assessment*, tempistiche negoziali)
- Garantendo trasparenza riguardo i criteri adottati nella definizione dei prezzi in caso di combinazione, al fine di evitare accordi di prezzo a monte tra gli MAH
- Altro [specificare _____]

Una sola scelta.

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

10. Esiste la possibilità che il cambio del label EMA (modifica del paragrafo 4.1 del RCP) avvenga per un solo medicinale coinvolto nella combinazione. In questo caso, secondo la Sua esperienza/conoscenza quali ritiene siano le implicazioni più critiche da dover considerare? (ordine di preferenza da 1 - più importante a 3- meno importante)

- La mancanza del *label* in RCP limiterebbe la definizione della responsabilità d'uso in caso di eventi avversi gravi (*casuality assessment*)
- Si complica la prescrivibilità e il rimborso della combinazione in quanto formalmente un medicinale è *off-label*
- Accesso all'eventuale registro di monitoraggio solo per il farmaco che presenta il cambio *label* con l'indicazione in combinazione

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

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

11. In caso di applicazione di *Managed Entry Agreement finanziari* (es: *budget cap, price/volume agreement*) per la combinazione, secondo la Sua esperienza/conoscenza come dovrebbero essere applicati dall'Agenzia?

- A entrambi i medicinali, specificatamente per l'indicazione in combinazione
- Per singolo medicinale, considerando nell'accordo anche le eventuali indicazioni già rimborsate
- Allo stato dell'arte è troppo complessa l'applicazione dei MEA nel caso delle combinazioni

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

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

12. In caso di combinazioni con medicinali generici o biosimilari, si ritiene che l'*iter* approvativo-negoziale segua un percorso più semplice per la mancanza di copertura brevettuale. Qual è il Suo grado di concordanza con tale affermazione?

- Pienamente d'accordo
- D'accordo
- Non d'accordo
- Per niente d'accordo

Una sola scelta.

Usare lo spazio sottostante per eventuali commenti (campo obbligatorio). Se non ci sono commenti inserire "ND".

5.3. I risultati

Di seguito è riportata una panoramica della composizione del campione rispondente al questionario. I risultati della *survey* sono riportati in forma aggregata per area tematica laddove una o più domande riguardassero uno stesso tema.

Complessivamente, sono state raccolte 33 risposte. Il profilo dei rispondenti ha visto una maggiore partecipazione da parte di soci provenienti da aziende farmaceutiche (73% [24]), seguiti da esperti del mondo della consulenza (18% [6]) e del mondo dell'accademia (6% [2]). Si noti come nella *pool* dei rispondenti, la presenza di figure appartenenti a istituzioni e/o enti pubblici (ad esempio, agenzia regolatoria o simili) sia praticamente nulla.

Inoltre, la maggior parte dei rispondenti (57% [19]) ha dichiarato di coprire un ruolo nell'ambito del *Market Access* (Figura 5.3.1 e Figura 5.3.1.a).

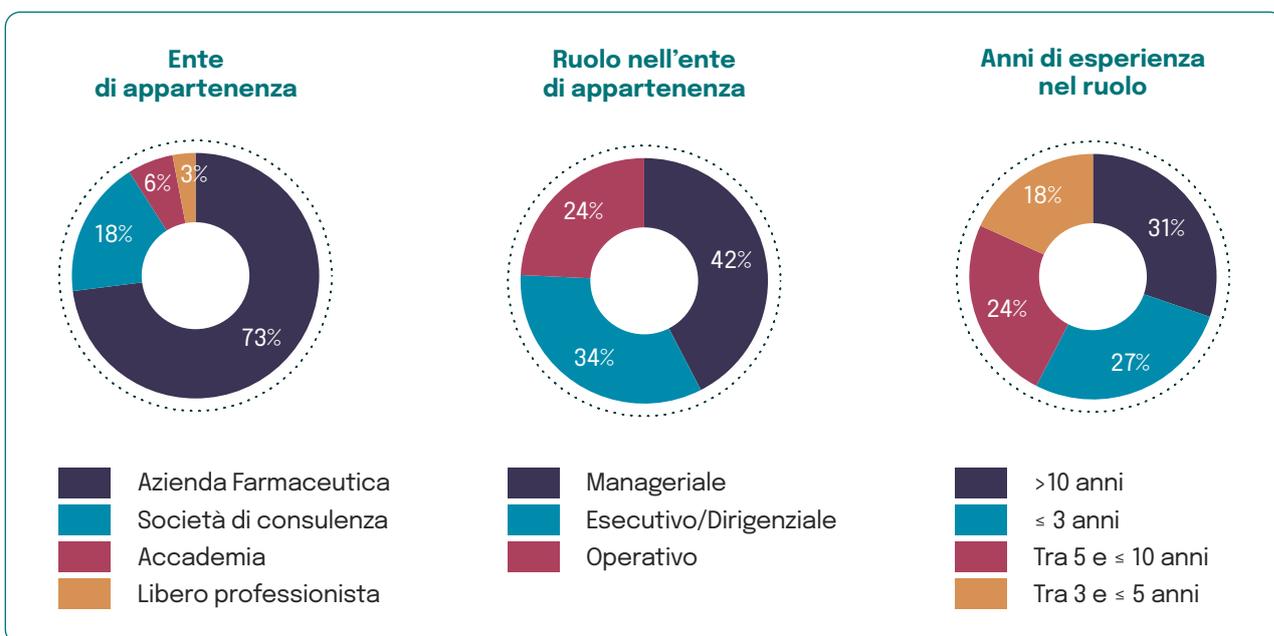


Figura 5.3.1. Profilo dell'organizzazione dei rispondenti



Figura 5.3.1.a Profilo dell'organizzazione dei rispondenti

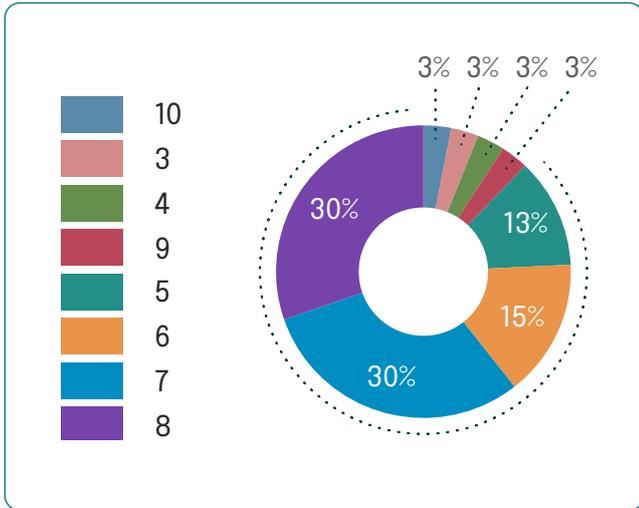


Figura 5.3.2. Grado di conoscenza del tema delle combinazioni

Complessivamente, il 66% (22) del campione ha dichiarato di avere un grado di conoscenza del tema delle combinazioni compreso tra 7 e 10 (**Figura 5.3.2**).

Nel 71% (30) dei casi il dominio Scientifico ed Economico risulta essere il più vicino all'esperienza dei rispondenti. Esso comprende tematiche quali, accesso al mercato, percorso di valutazione e negoziazione e tempistiche di rimborso (**Figura 5.3.3**). Si ricorda che la domanda prevedeva risposte multiple.

Il 91% (30) del campione ritiene che le combinazioni siano associate a criticità maggiormente legate ad aspetti economico-negoziali, in particolare al processo di definizione del prezzo. Dalla raccolta di eventuali note e commenti integrativi, è emerso che il campione considera come criticità anche i casi di combinazioni di medicinali con titolarità differenti, il processo di implementazione del JCA, l'applicazione dei MEA e il riconoscimento del carattere di innovatività. Inoltre, il 79% (26) dei rispondenti ritiene sia necessario prevedere norme *ad hoc* per regolare l'ambito delle combinazioni e per tutelare tutti gli *stakeholder* della filiera del farmaco (pazienti, aziende, AIFA/SSN) (**Figura 5.3.4**).

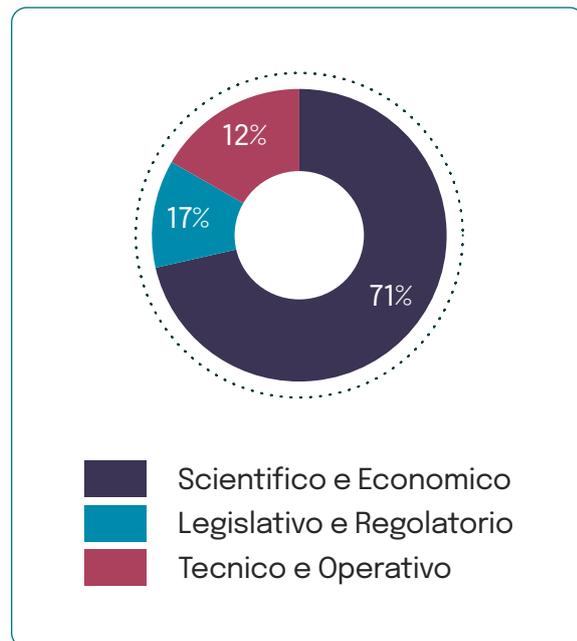


Figura 5.3.3. Dominio di maggior interesse

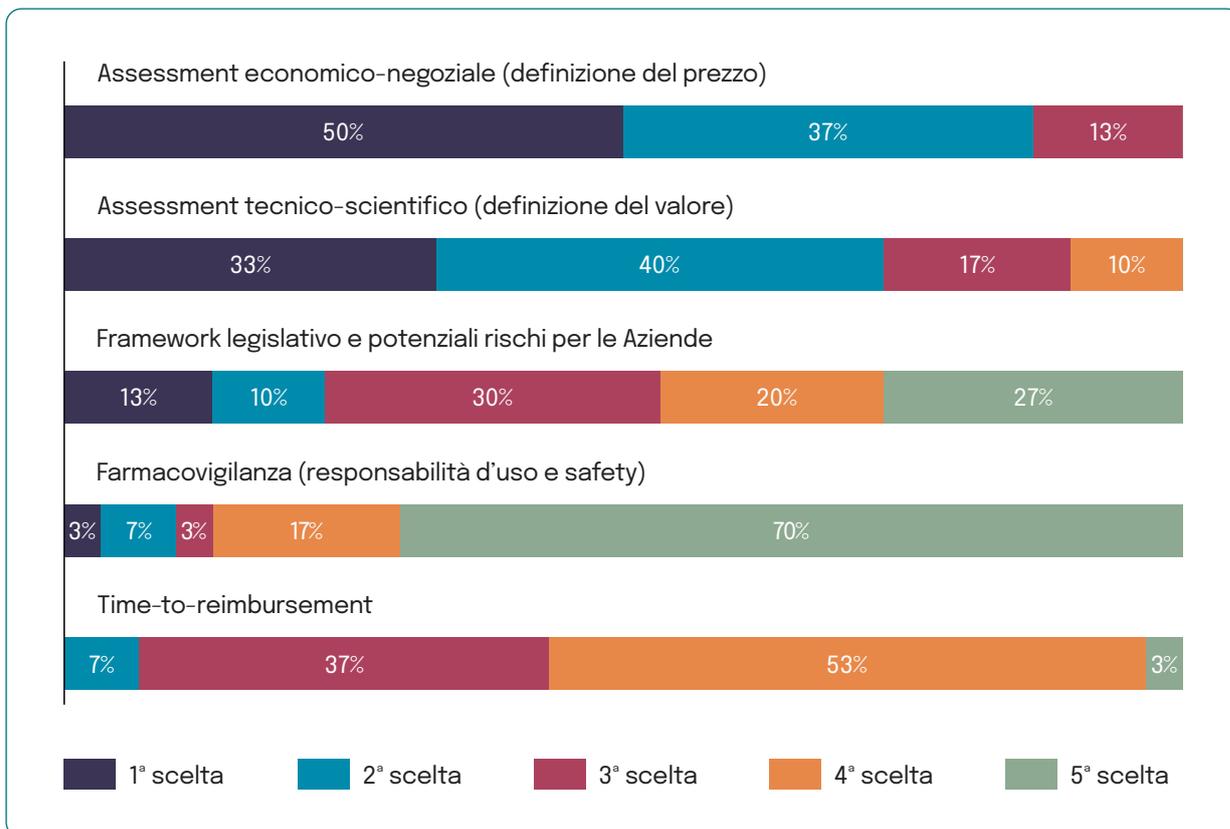


Figura 5.3.4. Criticità più rilevanti nell'ambito delle combinazioni

Il 35% (12) del campione ritiene che la sfida principale da affrontare per l'ottenimento della rimborsabilità della combinazione e in caso di combinazioni tra medicinali con titolarità differenti, sia legata al riconoscimento del valore terapeutico aggiunto a causa dell'incapacità di definire con certezza il *driver* di efficacia della combinazione. Seguono, poi, il disallineamento tra i due titolari di AIC in termini di stime presentate nel P&R Dossier (popolazione eleggibile, penetrazione del mercato, ecc.) e nella proposta di valore (22% [7]) e la gestione dello scarso interesse a rinegoziare da parte del titolare del *backbone* (14% [5]) (Figura 5.3.5).

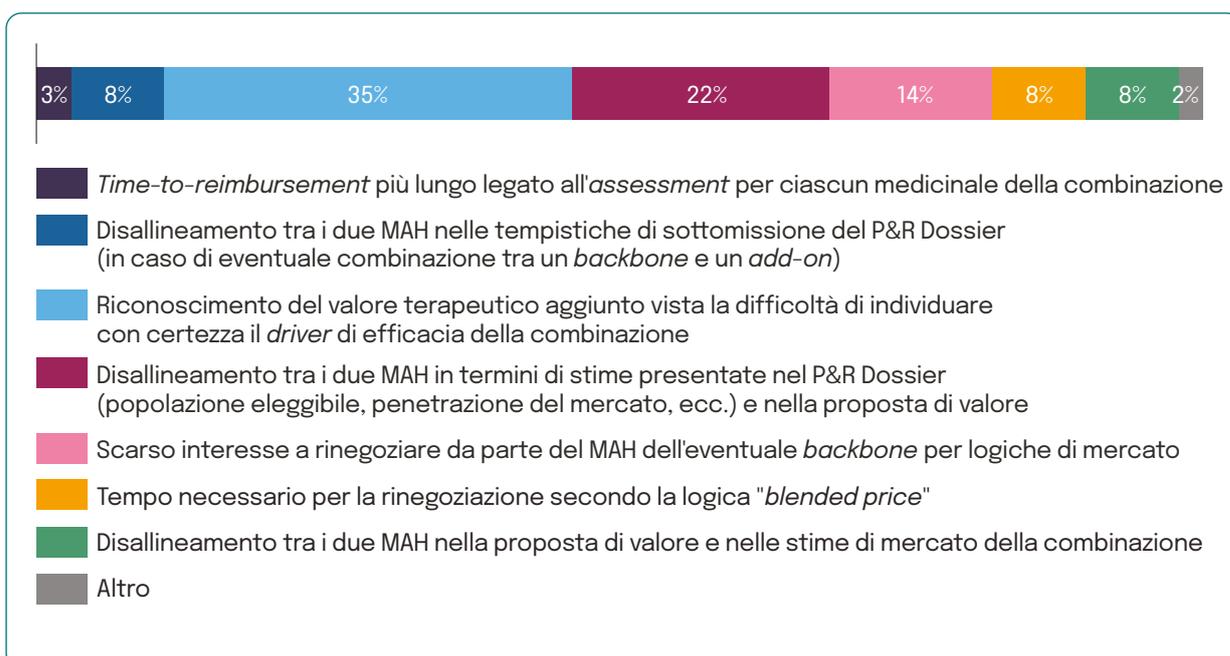


Figura 5.3.5. Sfide nei casi di combinazioni tra medicinali con titolarità differenti

I rispondenti ritengono che l'efficacia della combinazione sia dovuta all'effetto combinato delle due (o più) molecole, per cui il prezzo negoziato dovrebbe riflettere il contributo delle componenti. Uno dei principali fattori decisionali dovrebbe essere il disegno dello studio, in particolare il braccio comparativo (*backbone*, in monoterapia, confrontato con la combinazione con l'*add-on*). Tuttavia, in caso di titolarità differenti, spesso il *driver* di efficacia della combinazione dovrebbe essere considerato il farmaco *add-on*, responsabile dell'investimento nella sperimentazione clinica della terapia combinata. Per questo motivo il 45% (15) del campione ritiene che sia giusto un approccio negoziale semplificato che garantisca un eventuale *premium-price* solo per il farmaco *add-on* (Figura 5.3.6).

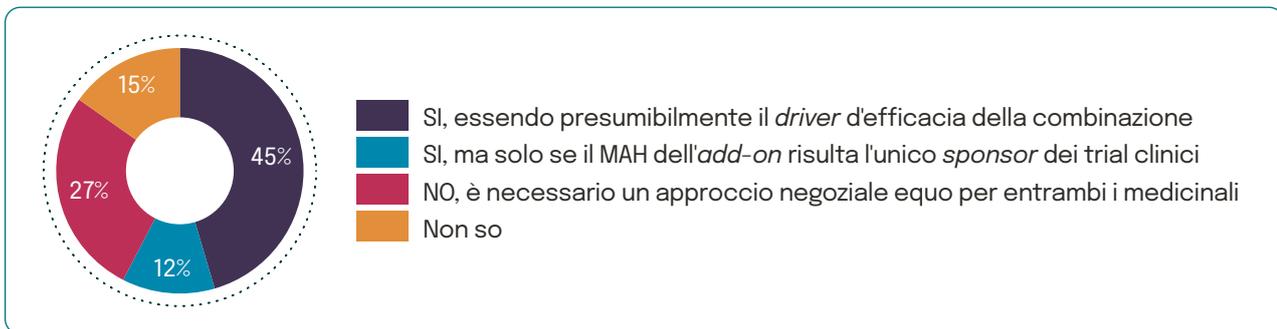


Figura 5.3.6. Premio di prezzo per la maggiore efficacia

Il 73% (24) del campione ritiene che l'approccio *blended price* non risulta del tutto conveniente (impatto a cascata dello sconto su tutte le indicazioni della molecola) per il titolare del *backbone*, e ritiene auspicabile l'implementazione dell'approccio *indication-based price* (IBP), al fine di garantire un accesso più equo e incentivare la negoziazione (Figura 5.3.7). Ciononostante, i rispondenti ritengono che l'applicazione dell'IBP richieda un ulteriore onere operativo e amministrativo (registri, monitoraggio delle vendite per indicazione) difficile da attuare e che, nel caso di diversa titolarità, si potrebbe incorrere in violazione della riservatezza delle informazioni.

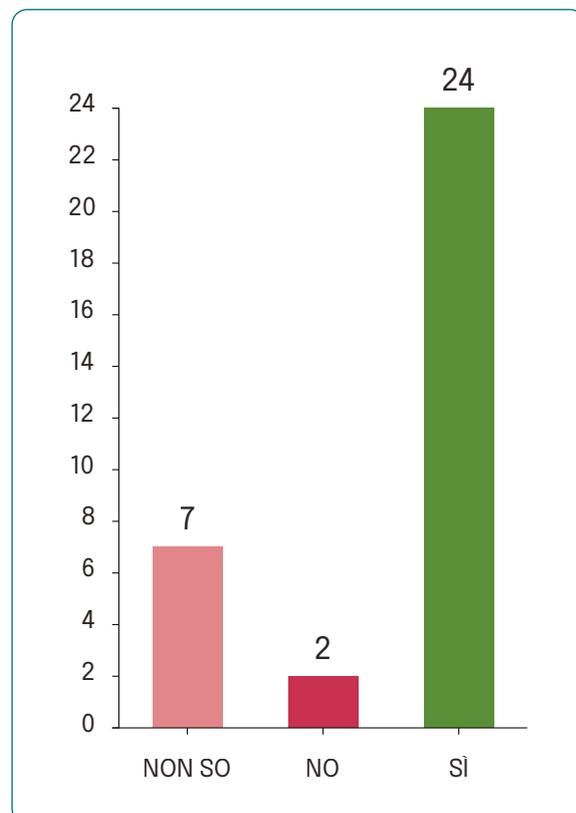


Figura 5.3.7. Applicazione di un approccio *indication-based price*

In considerazione del rischio di comportamento concertato da parte di titolari di AIC diversi, secondo la maggioranza del campione (58% [19]), a livello legislativo, l'AIFA/legislatore potrebbe intervenire per regolare tale comportamento principalmente definendo *proxy* di *iter* regolatori per le combinazioni (ad esempio, modalità di sottomissione da parte di diversi titolari, modalità di *assessment*, tempistiche negoziali) (Figura 5.3.8). inoltre, si ritiene che a livello internazionale ed europeo, degli *standard* di gestione di questo rischio già esistano e che possano essere adottati anche a livello italiano.

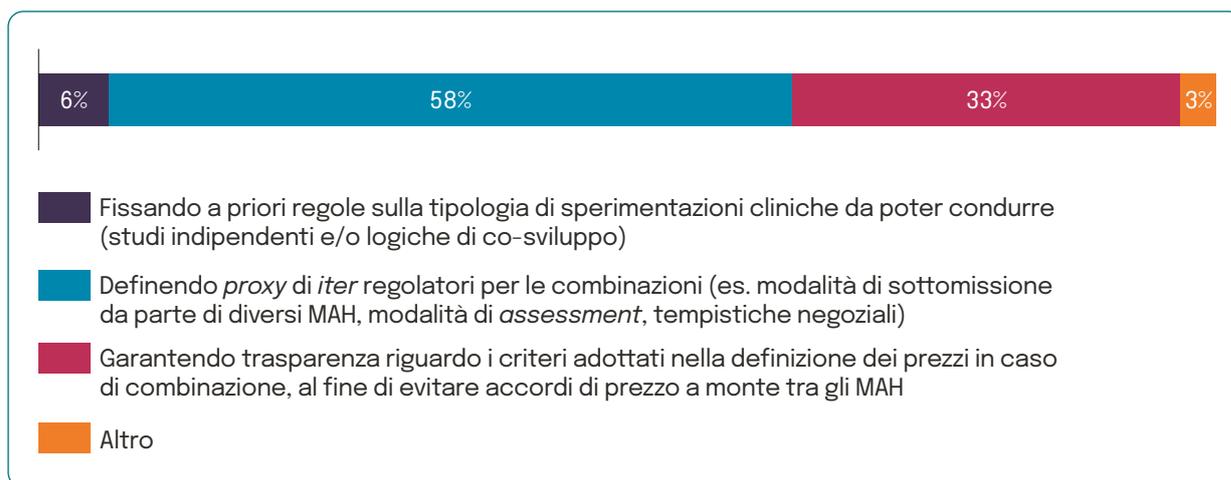


Figura 5.3.8. Gestione del rischio di comportamento concertato

In caso la modifica del RCP (paragrafo 4.1) a livello EMA avvenga per un solo medicinale coinvolto nella combinazione, il campione ritiene che l'implicazione più rilevante (67%) si avrebbe in termini di prescrivibilità e rimborso della combinazione in quanto formalmente un medicinale risulterebbe *off-label* (Figura 5.3.9).

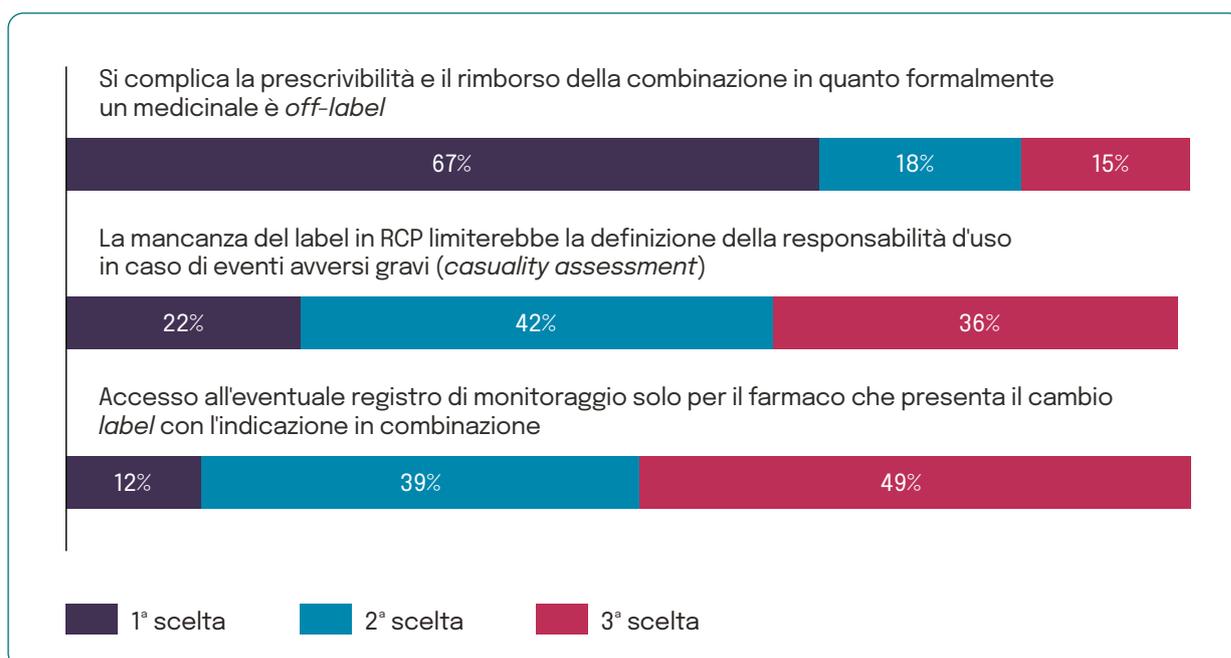


Figura 5.3.9. Implicazioni nel caso di cambio del label EMA solo per un medicinale

Seguono, la definizione della responsabilità d'uso (*casualty assessment*) in termini di *safety* e l'accesso limitato al registro di monitoraggio solo per il farmaco che presenta il cambio d'indicazione per la combinazione nel RCP. Per il 48% (16) dei rispondenti l'applicazione dei *Managed Entry Agreement* finanziari (es: *budget cap*, *price/volume agreement*) per la combinazione risulta alquanto complessa. Tuttavia, in caso di applicazione, il 39% (13) ritiene che debbano essere implementati per singolo medicinale, considerando nell'accordo anche le eventuali indicazioni già rimborsate. Mentre, il 12% (4) ritiene debbano essere applicati a entrambi i medicinali, specificatamente per l'indicazione in combinazione (**Figura 5.3.10**).

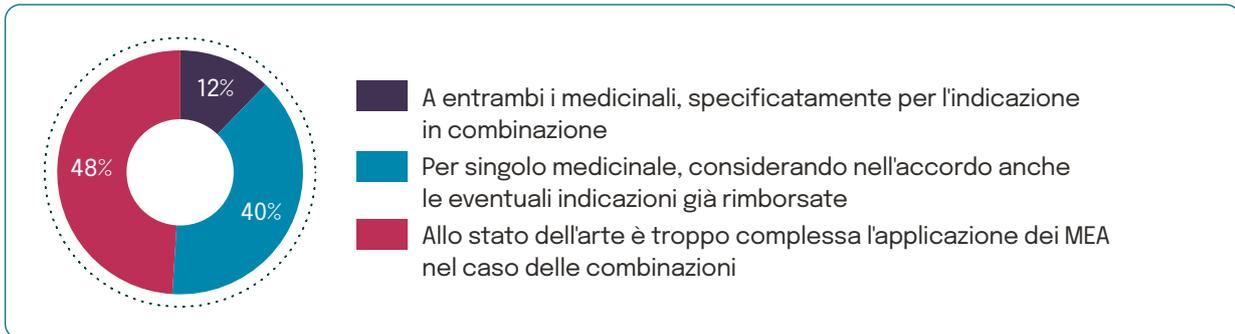


Figura 5.3.10. Applicazione di MEA finanziari per le combinazioni

In caso di combinazioni con medicinali a brevetto scaduto (generici o biosimilari), il 64% (21) del campione ritiene che l'*iter* approvativo-negoziale segua un percorso più semplice per la mancanza di copertura brevettuale (**Figura 5.3.11**).

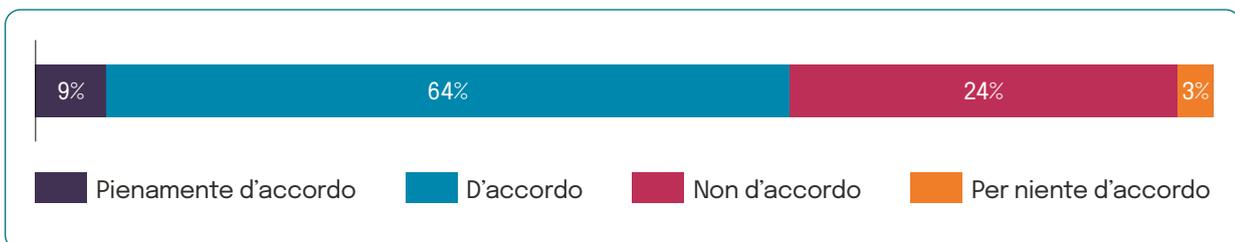


Figura 5.3.11. Combinazioni con generici o biosimilari

6.

Discussione

Dall'analisi quantitativa e dall'identificazione dei *case study*, con i relativi approfondimenti, nonché dall'analisi qualitativa effettuata tramite la raccolta delle riflessioni sul tema da parte del *panel* di esperti e dai risultati derivanti dalla *survey* ISPOR-Italy Rome Chapter, è stato possibile porre le basi per una discussione aperta e per riportare le principali soluzioni alle criticità emerse.

Aspetti Tecnico-Legislativi e Regolatori

Da un punto di vista legislativo e regolatorio, sono stati identificati diversi temi di discussione, a partire da due casistiche principali:

1. **Caso A:** il cambio del *label* EMA avviene per ENTRAMBI i medicinali coinvolti nella combinazione.

Non si riscontrano criticità particolari, anche in caso di diversi MAH. Si ritiene che entrambi i MAH debbano presentare il Dossier di P&R ad AIFA, avviando ciascuno il proprio processo di negoziazione. Un'attenzione particolare richiede l'eventuale riconoscimento dello *status* di innovatività, in quanto, la mancata domanda del riconoscimento del requisito da parte di un MAH di uno dei due medicinali, potrebbe compromettere l'esito della richiesta effettuata dal MAH che l'ha presentata (riferimento Archetipo 2 - lenvatinib + pembrolizumab).

2. **Caso B:** il cambio del *label* EMA avviene per UN SOLO medicinale coinvolto nella combinazione.

Le implicazioni in questo caso potrebbero essere varie e di differente natura, a seconda del caso oggetto di studio. Sulla base dei risultati emersi dalla *survey*, la maggioranza del campione (67% [22]) ritiene che l'implicazione più critica in questa circostanza sia la **complicazione della prescrivibilità e il rimborso della combinazione in quanto formalmente l'utilizzo di uno dei due medicinali risulterebbe *off-label*** (1° scelta). **La mancanza del label in RCP che limita la definizione della responsabilità d'uso in caso di eventi avversi gravi (*causality assessment*)** è stata ritenuta come implicazione critica meno grave (2° scelta) in poco meno della metà del campione (42% [14]).



In generale, le principali tematiche che richiederebbero un ulteriore approfondimento riguardano:

- **Tema dell'*off-label* e della responsabilità d'uso**

In generale, per il medicinale non sottoposto al cambio del *label* EMA, non essendo autorizzata l'indicazione in combinazione, da un punto di vista tecnico-legale l'utilizzo risulterebbe *off-label*. Tuttavia, è opinione comune che **la sola presenza dell'indicazione in combinazione nel RCP di uno dei due medicinali inclusi nella combinazione, sia sufficiente affinché se ne riconosca un utilizzo *on-label*.**

Il regime *off-label* può essere associato a definizioni differenti a seconda dei casi. Legalmente un prodotto può avere un impiego diverso rispetto a quello autorizzato e, quindi, considerato *off-label* sul piano formale, ma non sul piano sostanziale. Inoltre, **il RCP, pur rappresentando uno strumento di tutela per il clinico e per il paziente, non risulta sufficiente a definire lo spettro di utilizzo appropriato o meno di un medicinale.** Infatti, nell'ambito della negoziazione, la definizione dell'utilizzo di un medicinale in una specifica indicazione è soggetta di solito all'interpretazione di una terza parte, quale l'Agenzia regolatoria competente.

In linea teorica, non vi è un errore regolatorio, ma si ritiene indispensabile considerare le implicazioni che potrebbero emergere a valle dell'utilizzo dei medicinali in combinazione e le eventuali responsabilità del MAH del medicinale utilizzato *off-label*.

L'utilizzo *off-label* di un medicinale, dunque, da un punto di vista clinico-scientifico non risulta formalmente un problema, ma in termini di *safety* potrebbe rappresentarlo. L'attuale processo implementato in AIFA mostra una **limitazione normativa** importante relativa al problema della *safety*. Di fatto, una combinazione potrebbe presentare problemi di sicurezza una volta in commercio, mai indagati durante la fase di sviluppo. Infatti, due aziende potrebbero portar avanti lo sviluppo del proprio farmaco in modo indipendente, e solo in un secondo momento prevederne la combinazione, dunque **non testando a priori la sicurezza della loro associazione.** Ciò implica che gli eventi avversi associati ad un farmaco possano non essere presenti nel RCP di uno dei due, avendo implicazioni sulla farmacovigilanza. Il rischio di *class action* e di diffida da parte di una delle due aziende è elevato, e la presenza dell'indicazione nel RCP potrebbe essere d'aiuto nell'ovviare e direzionare la responsabilità d'uso e il problema della *safety*.

L'attribuzione della responsabilità d'uso in caso di un evento avverso durante l'utilizzo della combinazione risulta alquanto difficile nel caso di un medicinale privo di *label*. Il *deficit* informativo in questo campo risulta elevato, poiché pur non essendo specificata nel *label* l'indicazione, il MAH in questione potrebbe avvalersi della semplice approvazione della combinazione per far cadere le accuse di responsabilità.

Sarebbe opportuno seguire un *iter* specifico dopo la segnalazione di un evento avverso associato ad una combinazione. Questo *iter* dipende dalla frequenza e dalla gravità dell'evento avverso, nonché dal cosiddetto *causality assessment*. È quindi essenziale avere sufficienti elementi per attribuire la sospetta reazione avversa a uno dei principi attivi coinvolti. Auspicabilmente, si potrebbe effettuare un'analisi retrospettiva approfondita dei casi già segnalati per comprendere come sia stata effettuata l'attribuzione della reazione avversa.

In definitiva, **una soluzione indispensabile riguarda l'aggiornamento della normativa vigente**, che attualmente **non offre** chiari spunti in merito a questi aspetti. La **definizione e ripartizione delle responsabilità tra titolari di AIC**, quando due o più aziende collaborano per una terapia combinata, risulta cruciale soprattutto in termini **regolatori e commerciali** (ad esempio, se uno dei farmaci viene ritirato dal mercato o se si verificano problemi di sicurezza con un farmaco della combinazione, non è chiaro quale titolare debba essere ritenuto responsabile per la gestione del rischio complessivo e le conseguenze giuridiche). Allo stesso modo, in termini operativi, l'ordinamento non fornisce indicazioni circa l'aggiornamento delle indicazioni terapeutiche relative ai farmaci in combinazione. Infatti, **non esiste né un espresso obbligo in tal senso, né tantomeno una procedura per sincronizzare questi aggiornamenti, con conseguente rischio di confusione per i medici prescrittori e potenziali rischi di uso non corretto dei farmaci**. È necessario, dunque, che la **normativa dia chiare linee guida riguardo etichettatura e aggiornamento degli stampati** (se un farmaco viene approvato per una nuova indicazione in combinazione con un altro, **l'etichettatura di entrambi i farmaci dovrebbe essere modificata anche per ragioni di trasparenza e di corretta informazione agli operatori sanitari e ai pazienti**).

- **Tema della comunicazione interaziendale e le implicazioni legislative**

Specialmente nei casi di titolarità dei medicinali differenti, la comunicazione interaziendale favorirebbe il processo di approvazione delle combinazioni, sia a monte in fase di sviluppo clinico e sperimentazione, sia a valle in fase di negoziazione.

Nelle prime fasi di sviluppo clinico della combinazione, potrebbe emergere una divergenza tra i due MAH. Si verificherebbe, dunque, una situazione di incongruenza tra le volontà dei due MAH nell'investire nella combinazione. **Un dialogo in fase precoce potrebbe porre le basi per un piano di co-sviluppo che, da un lato mitigherebbe le implicazioni in termini di safety esposte in precedenza, dall'altro incentiverebbe l'investimento di risorse da parte di entrambi i MAH (condivisione dei costi di sviluppo)**.

Dal punto di vista negoziale, un piano di co-sviluppo originale limiterebbe, sotto il profilo legale, il rischio di un comportamento concertato (rischio di cartello) nella fase successiva di accesso. Tuttavia, anche nell'eventualità che uno dei due MAH non fosse interessato nell'investire nello sviluppo della combinazione, l'Agenzia non può negare l'approvazione del farmaco in associazione per il MAH che invece ha deciso di investirvi. Per cui, se una delle due aziende decide di avviare lo studio clinico di una combinazione, l'altra azienda potrebbe decidere di non farlo e di arrivare comunque alla fase di approvazione già programmata per quella combinazione, percorrendo di fatto un percorso comune.

Dunque, un forte *commitment* da parte di entrambi i titolari risulta un *driver* fondamentale per comprendere e analizzare l'andamento dell'*iter* negoziale.

Il dialogo interaziendale permetterebbe, altresì, una determinazione di un prezzo combinato che risulti conveniente per il SSN e per entrambe le aziende (non è escluso, infatti, che una delle due non sia disposta a rinegoziare il prezzo, pur in considerazione del beneficio aggiuntivo

della combinazione), **e un allineamento sulle altre strategie di accesso, quali ad esempio la scelta di richiedere o meno il riconoscimento del carattere di innovatività.** Attualmente l'innovatività viene concessa (o meno) solo al medicinale o, meglio, all'indicazione, per la quale il MAH ne fa richiesta (inoltre, solo quel farmaco viene inserito nel fondo degli innovativi, e non la combinazione). **In generale, perché un'indicazione di combinazione possa essere considerata innovativa, entrambi i MAH dovrebbero presentare la richiesta.** Ciononostante, al fine di garantire il riconoscimento dell'innovatività alla combinazione, si dovrebbe riconoscere implicitamente l'innovatività anche al farmaco per cui non è stata fatta richiesta da parte di uno dei MAH. Tuttavia, **i criteri vigenti non definiscono una specifica regola da seguire in casi come questo, per cui ogni valutazione è a sé stante.**

Da un punto di vista legale però, l'aspetto del dialogo interaziendale risulta caratterizzato da un elevato livello di rischio di violazione delle leggi sulla concorrenza e delle sanzioni ad essa associate. **Tuttavia, attualmente difetta nell'ordinamento una disciplina normativa *ad hoc* sulle terapie in combinazione, che tenga in considerazione le peculiarità di questi trattamenti, fornisca chiare indicazioni sul loro sviluppo e sulle conseguenti modalità di approvazione e valutazione e garantisca quindi ai pazienti un tempestivo e uniforme accesso alle cure.** Si ritiene che le autorità regolatorie nazionali competenti (*antitrust*) dovrebbero intervenire definendo il quadro legislativo in maniera più puntuale, al fine di regolamentare questi comportamenti e mitigarne i rischi associati tutelando, *in primis*, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e i contribuenti, nonché i pazienti aventi diritto alle cure, e le imprese. I risultati emersi dalla *survey* evidenziano questa necessità, in quanto il 79% (26) del campione ritiene necessaria la regolamentazione del contesto delle terapie combinate; in particolare, il 58% (19) ritiene che il legislatore e/o AIFA debbano intervenire definendo *proxy* di *iter* regolatori per le combinazioni (es. modalità di sottomissione da parte di diversi MAH), al fine di mitigare il rischio di comportamento concertato da parte dei MAH (es., rischio di cartello).

Aspetti Valutativi-Negoziali

Dal punto di vista valutativo-negoziale, gli archetipi selezionati nell'analisi rappresentano dei *proxy* che illustrano indicativamente l'attuale modalità di gestione dell'*iter* approvativo delle terapie combinate da parte di AIFA.

In generale, una delle sfide emerse dall'analisi è l'urgenza di garantire un accesso più tempestivo e trasparente alle combinazioni. Infatti, si assiste ad una tempistica media più lunga di *time-to-market* rispetto alla tempistica media osservata tramite l'ultimo *Report* reso disponibile da AIFA ad aprile 2023. Tuttavia, da quanto emerso dalla *survey* il tema delle tempistiche non risulta una criticità prioritaria (in nessun caso è stata classificata come 1° scelta, mentre nel 53% [17] del campione è stata classificata come 4°), né tanto meno una delle sfide principali che i MAH devono affrontare per l'ottenimento della rimborsabilità della combinazione (solo per il 3% [1] del campione le tempistiche risultano una sfida).

Al contrario, i temi di definizione del prezzo e di definizione del valore di una combinazione risultano essere le criticità più importanti (rispettivamente, il 50% [16] e il 33% [11] del campione le hanno indicate come 1° scelta tra le criticità principali relative all'ambito delle combinazioni).



Per quanto concerne la definizione del prezzo, è necessario fare una premessa relativa alle diverse tipologie di combinazioni disponibili e, successivamente valutare le diverse implicazioni a livello economico-negoziati. In generale, le tipologie di combinazioni esistenti sono:

1. Un medicinale *add-on* combinato con una o più terapie esistenti (*backbone*) ad alto costo (*in-patent*), con titolarità uguali o differenti;
2. Un medicinale *add-on* combinato con uno o più *backbone* a basso costo (*off-patent*), con titolarità uguali o differenti;
3. Due medicinali nuovi lanciati in combinazione e utilizzati anche in monoterapia;
4. Due medicinali utilizzati in monoterapia e successivamente combinati.

A livello negoziale si possono presentare diversi scenari correlati a sfide che i SSN dovrebbero necessariamente affrontare per trovare soluzioni appropriate in termini economici. Tuttavia, risulta indispensabile che il prezzo di una combinazione tenga conto del valore della terapia combinata. I due temi, dunque, risultano inevitabilmente correlati. Gli scenari più ricorrenti riguardano:

- la disponibilità di una combinazione che non sostituisce il *backbone*, con conseguente impatto più rilevante sulla spesa rispetto sia a un medicinale sostitutivo di terapie esistenti, sia a un nuovo medicinale che entra sul mercato in assenza di trattamenti alternativi;
- il riconoscimento di un *premium price* per il medicinale *add-on* che arriva in combinazione a un *backbone*, comporterebbe un prezzo della combinazione almeno doppio nel caso in cui il prezzo del *backbone* non venisse rinegoziato;
- l'efficacia maggiore associata alla combinazione (rispetto al *backbone*) potrebbe essere correlata ad una maggiore durata del trattamento, traducendosi in un *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) non accettabile per il pagatore, anche in caso di prezzo pari a €0 del medicinale *add-on*;
- in caso di associazione con un *backbone* utilizzato in altre indicazioni, viene di solito applicato l'approccio *blended price* (prezzo unico come media 'ponderata' dei prezzi per indicazione, quindi 'prezzo per intera molecola'), per cui il MAH del medicinale potrebbe risultare resistente e meno propenso a rinegoziare il prezzo;
- la disponibilità di due o più medicinali coperti da brevetto utilizzati in combinazione e con un prezzo determinato in base al valore renderebbe la negoziazione del prezzo ancora più critica nel caso di coinvolgimento di due o più aziende. Sarebbe difficoltoso, infatti, raggiungere accordi separati con il pagatore, mentre proporre un costo totale del trattamento concordato da entrambe non è consentito a causa delle leggi sulla concorrenza ⁸².

82. Towse A, Lothgren M, Steuten L, Bruce A. Why we need a new outcomes-based value attribution framework for combination regimens in oncology. *Value Health*. 2022;25(11):1821-1827

Attualmente, non sono disponibili Linee Guida specifiche sulla definizione e costruzione di un prezzo consono da un lato a riconoscere il valore delle terapie combinate, dall'altro ad essere in linea con la disponibilità a pagare del SSN. Tuttavia, nel corso del tempo diversi autori hanno provato a fornire potenziali soluzioni a questi scenari, di seguito riassunte ¹⁶:

- **Aumentare il valore delle combinazioni:** attraverso un'ottimizzazione a monte del programma di sviluppo clinico delle terapie combinate e un miglioramento dei disegni degli studi, nonché una definizione più accurata degli schemi di trattamento o delle terapie di supporto.
- **Incrementare la *willingness-to-pay* associata alle combinazioni:** attraverso la ridefinizione delle soglie (*threshold*) di costo-efficacia, al fine di permettere alle terapie combinate una maggiore accettabilità da parte del pagatore, così come attualmente avviene per i medicinali a designazione orfana. Tuttavia, questo approccio è stato ritenuto azzardato e inapplicabile, poiché l'incremento dell'accettabilità per l'acquisizione delle terapie combinate, comporterebbe un taglio della spesa da parte dei SSN a sfavore di terapie potenzialmente più efficaci (es. terapie salvavita).
- **Allineare il prezzo delle combinazioni al loro valore:** attraverso il riconoscimento del valore per ciascuna componente inclusa nella combinazione, ovvero riconoscendone il contributo (logica *value-based*). Questo approccio permetterebbe di riconoscere un prezzo indipendente a ciascuna indicazione in cui un *backbone* viene utilizzato.

Tuttavia, per quanto rivoluzionarie nell'ambito, queste soluzioni sono ritenute subottimali nella recente letteratura, in quanto non soddisfano i criteri di universalità (ossia, assegnare un valore credibile ad una serie di configurazioni), simmetria (ossia, non far dipendere l'assegnazione del valore delle componenti di una combinazione dall'ordine sequenziale tra *backbone* vs *add-on*) e completezza (ossia, garantire che il valore complessivo della combinazione venga ripartito integralmente tra le sue componenti) ⁸³.

Definizione di valore delle terapie combinate: criticità e soluzioni

In linea generale, si ritiene che la definizione di valore delle terapie combinate debba tener conto di diversi fattori, quali l'effetto dei singoli medicinali, l'effetto combinato e il contributo aggiuntivo di ciascuna componente rispetto alle singole molecole. Tuttavia, questo approccio risulta fattibile solo nel caso in cui entrambe le molecole siano già approvate in monoterapia per una stessa indicazione e che sia definito in modo funzionale il disegno dello studio condotto per lo sviluppo della combinazione (bracci di controllo con le rispettive monoterapie delle componenti; si ritiene plausibile anche l'aggiunta di un ulteriore braccio di controllo con placebo) ⁸³. In caso contrario, la valutazione del contributo di ciascuna componente risulta molto complessa. In letteratura, si riscontrano potenziali alternative di approcci per isolare il valore delle molecole.

83. Ciani O, Jommi C. Value Attribution for Combination Treatments: Two Potential Solutions for an Insoluble Problem. Value Health. 2024 Nov 23:S1098-3015(24)06762-7.



La proposta di *Briggs et al.*⁸⁴, considera il “valore” come *net-equivalent quality-adjusted life-year* (QALY). Questo concetto deriva da una riorganizzazione delle espressioni *standard* di costo-efficacia, che prevede l’esclusione del costo sostenuto per l’acquisizione del trattamento farmacologico. Viene proposta una metodologia di attribuzione del valore tra le componenti di qualsiasi terapia di combinazione, che tiene conto di informazioni perfette o imperfette sui benefici indipendenti di ciascuna componente per un’indicazione specifica e del bilanciamento o sbilanciamento del potere di mercato, qualora tutte le componenti siano prodotte rispettivamente dallo stesso produttore o da produttori differenti. L’alternativa proposta da *Steuten et al.*⁸⁵ prevede l’attribuzione del valore per ciascuna componente sia calcolata come media ponderata dei pesi di attribuzione del valore relativi a tre segmenti di *outcome* (H_A , H_B e H_{A+B}), per il valore complessivo della combinazione di due molecole.

Ciononostante, anche in questi due casi si **rivelerebbe necessario un disegno di studio consono e funzionale allo studio degli elementi sopra menzionati, che il più delle volte risulta alquanto impraticabile dato che la molecola *add-on* molto spesso è studiata fin dal principio della sperimentazione in un uso combinato**⁸³.

Definizione del prezzo delle terapie combinate sulla base del valore: criticità e soluzioni

Ancorare il prezzo di un medicinale al suo valore, inteso come rapporto tra benefici clinici e costi sostenuti, secondo il principio del *value for money*, può incentivare le Aziende a sviluppare trattamenti più efficaci, poiché meglio remunerati, e al contempo supportare un’allocazione efficiente delle risorse da parte del SSN attraverso l’utilizzo di trattamenti con un chiaro valore aggiunto. L’implementazione di un approccio *value-based* nella definizione del prezzo (VBP) rappresenta una strategia promettente per allineare i prezzi dei farmaci ai benefici offerti; tuttavia, la sua implementazione richiede un solido e condiviso impianto già dal momento in cui il medicinale viene impiegato in monoterapia e considerazioni attente riguardo, come detto in precedenza, definizione del valore (in termini di benefici clinici, qualità della vita e costi associate), metodologie di valutazione dell’efficacia e del rapporto costo-efficacia e sfide pratiche (difficoltà nell’implementazione del VBP, inclusi i limiti dei dati disponibili, la variabilità tra i pazienti e le implicazioni etiche legate alla valutazione del valore)⁸⁶.

I metodi e gli approcci utilizzati per la determinazione del prezzo di una terapia combinata, inclusa l’eventuale modifica dei prezzi già fissati per i singoli agenti utilizzati in monoterapia, variano da Paese a Paese. **Senza l’adozione di regole procedurali nuove e condivise, nel rispetto della legislazione in materia di concorrenza e *privacy*, l’accesso tempestivo delle terapie di combinazione sarà sempre soggetto a ritardi significativi a causa della mancanza di accordi.**

84. Briggs A, Doyle-Connolly A, Schneider J, et al. An attribution of value frame work for combination treatments. *Value Health*. 2024;28:72–80. 7.
85. Steuten L, Lothgren M, Bruce A, Campioni M, Towse A. Proposal for a general outcome-based value attribution framework for combination therapies. *Value Health*. 2025;81(1):81–87
86. Jommi C, Armeni P, Costa F, Bertolani A, Otto M. Implementation of Value-based Pricing for Medicines. *Clin Ther*. 2020 Jan;42(1):15-24.

Già in sede di stipula contrattuale per l'impiego in monoterapia, sarebbe auspicabile prevedere il coinvolgimento del produttore per una revisione automatica dei termini in caso di futura estensione d'uso in combinazione, indipendentemente da una richiesta specifica. A tal fine, si ritiene desiderabile la presenza di una terza parte arbitrale, che gestisca pre-accordi con le imprese nel rispetto delle regole della concorrenza e della *privacy* per la diffusione di dati sensibili, al fine di dirimere le divergenze tra le imprese interessate e permettergli di presentarsi in contrattazione con l'ente regolatore e pagatore con un dossier convergente.

Al momento, **in mancanza di regole procedurali specifiche e considerando la limitata disponibilità di evidenze, in Italia (nel caso più sfidante di diversa titolarità dei principi attivi inclusi nella combinazione) si procede ad attribuire un premio di prezzo al nuovo medicinale (*add-on*), assumendo che sia il principale responsabile dei benefici incrementali associati alla combinazione.** A supporto di questo approccio, dai risultati derivanti dalla *survey* si riscontra un'opinione condivisa secondo cui all'*add-on* debba essere garantito un *premium-price*, essendo presumibilmente il *driver* dell'efficacia della combinazione (45% [15]) o nei casi in cui il MAH del medicinale sia l'unico *sponsor* degli studi clinici (12% [4]). Il 27% [9] del campione ha ritenuto invece necessario un approccio negoziale equo per entrambi i medicinali; tuttavia, attribuire il 50% del *premium price* significherebbe non riconoscere lo sforzo dell'*add-on* nello sviluppare il medicinale in combinazione. Inoltre, il *backbone* riceverebbe un premio di prezzo e un premio di volume, con un conseguente aumento dei fatturati.

Per quanto riguarda il *backbone*, la rivalutazione del prezzo del medicinale avviene nel caso in cui il titolare **decida di richiedere l'estensione d'indicazione** per l'uso in combinazione. Tuttavia, in base al Decreto Prezzi del 2 agosto 2019 ²⁵ e poiché l'utilizzo in combinazione favorirebbe un utilizzo prolungato del *backbone* e un aumento dei pazienti in trattamento, comportando conseguentemente un aumento dei volumi di vendita come accennato, il pagatore richiede una ridefinizione del prezzo secondo l'approccio *blended price*. Ciononostante, in linea teorica **l'impiego molteplice del *backbone* e dunque la differenziazione degli esiti per singole indicazioni, dovrebbero essere valorizzati attraverso prezzi *ad hoc*.** Al fine di declinare e riconoscere valori differenti di un medicinale a seconda del contesto, popolazione, indicazione, in/per cui viene utilizzato, **sarebbe auspicabile introdurre un approccio "*indication-based*" o "*use-based*" (dalla *survey* il 73% [26] del campione ritiene sia l'approccio più giusto). Questa strategia aumenterebbe la volontà del *backbone* a rinegoziare e faciliterebbe, al contempo, l'*iter* di valutazione e negoziazione della terapia combinata.**

Tuttavia, l'approccio *indication-based* trova non poche difficoltà nell'applicazione. Infatti, sarebbe necessario definire modelli condivisi che consentano di **tracciare i differenti impieghi di un medesimo medicinale (possibile sfruttando i dati disponibili dai registri), utilizzato sia in monoterapia sia in un regime di combinazione, e associare prezzi adeguati in base alla quantificazione dei rispettivi benefici clinici.** Tuttavia, ciò comporterebbe un *burden* amministrativo, economico e gestionale importante.



Al fine di agevolare la definizione di prezzi “convenienti” per il SSN e al tempo stesso remunerativi per le aziende coinvolte potrebbe essere agevole definire un modello di negoziazione unico per le combinazioni, che tenga conto dell’efficacia clinica sinergica della combinazione e della suddivisione dei costi tra le aziende. Questo modello dovrebbe prevedere meccanismi di trasparenza sui costi di produzione e sviluppo dei farmaci, per garantire che il prezzo sia giustificato dall’investimento effettuato per la sperimentazione della combinazione.

L’obiettivo principale dovrebbe essere, da un lato quello di tutelare il titolare dell’*add-on* responsabile dell’investimento nello sviluppo della combinazione, dall’altro quello di operare nell’interesse del titolare del *backbone*, il quale dovrebbe essere supportato da sufficienti incentivi per procedere alla rinegoziazione del prezzo in caso di combinazione prevista con un nuovo medicinale.

Agevolazione del percorso di valutazione e negoziazione delle terapie combinate

Le complessità associate alle combinazioni si manifestano durante il percorso di valutazione e negoziazione, tenuto conto che l’Autorità regolatoria nazionale nella propria valutazione, finalizzata al rimborso della combinazione, deve poter individuare il valore della combinazione. Il processo di definizione del prezzo e del rimborso “risente” inevitabilmente del percorso pregresso e dello *status quo* del medicinale innanzi al quale l’Autorità si trova. Per questo l’*iter* negoziale di una combinazione può richiedere più tempo rispetto a quello che si verifica per i singoli medicinali approvati per le monoterapie. Nel caso di farmaci che non risultino già rimborsati per altre indicazioni, infatti, non sono rari i casi in cui, per una combinazione terapeutica, la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina finale di P&R del nuovo medicinale avvenga molto tempo dopo rispetto al raggiungimento dell’accordo con l’Agenzia, al fine di attendere il termine della procedura di valutazione e negoziazione dell’altro medicinale coinvolto (*backbone*), con conseguente pubblicazione nel medesimo giorno di entrambe le determine (Archetipo 2).

Sempre con riferimento al percorso di P&R, viene in rilievo un altro elemento di complessità laddove uno stesso farmaco venga utilizzato sia in combinazione (per determinate indicazioni terapeutiche) sia come monoterapia (per altre indicazioni autorizzate). Una valutazione proporzionata al valore e al beneficio clinico per ogni indicazione potrebbe portare all’adozione di un modello di prezzo differenziato a seconda dell’indicazione di riferimento. Date le ovvie complessità amministrative e operative che tale scelta comporta, tuttavia, più frequentemente si opta, come detto in precedenza, per l’individuazione di un prezzo “unico” che tenga conto del valore terapeutico del farmaco nelle diverse indicazioni rimborsate.

In definitiva, i rischi principali e le difficoltà da affrontare del percorso di valutazione e negoziazione riguardano:

- **la definizione di sovrapprezzi non giustificati:** nei casi di medicinali con diversa titolarità, negoziare il prezzo complessivo della combinazione appare complesso per le ragioni elencate nelle precedenti sezioni. Il mancato allineamento (o meglio, l’allineamento non trasparente) potrebbe determinare la fissazione di un prezzo più elevato per la combinazione rispetto alla somma dei singoli farmaci, senza

che vi sia un chiaro miglioramento clinico che giustifichi tale costo, con conseguente rischio per il SSN di dover sostenere spese non proporzionate ai benefici reali erogati ai pazienti;

- **procedure di rimborso separate e disallineamenti temporali:** le procedure di valutazione e negoziazione dei prezzi per i singoli medicinali possono, come detto sopra, seguire procedure e tempi diversi, generando incertezze nella definizione di un prezzo per la combinazione. In alcuni casi, potrebbe essere necessario negoziare più volte per ottenere l'approvazione della combinazione terapeutica, aumentando il carico burocratico per il SSN e ostacolando di fatto l'accesso al mercato della terapia, a discapito dei pazienti.

In conclusione, le soluzioni fino ad ora riportate, ad oggi, trovano difficilmente riscontro a livello dei SSN in termini di approcci negoziali, non essendo disponibile una normativa *ad hoc* che regoli l'ambito delle combinazioni. In linea con quanto riportato precedentemente, un **dialogo precoce interaziendale favorirebbe una negoziazione diretta tra i MAH dell'*addon* e del *backbone* e un allineamento strutturato sul prezzo consono da proporre alle Agenzie regolatorie per la combinazione**. Ciononostante, questa soluzione implica problematiche a livello legali.

In definitiva, ad oggi, l'identificazione di una soluzione precisa che regoli gli aspetti negoziali legati all'accesso delle terapie combinate risulta ancora non realizzabile. È necessaria un'azione congiunta da parte dei regolatori e dei pagatori, che ponga le basi per una discussione e un confronto aperto e che tenga conto degli interessi di tutti gli attori coinvolti nei processi.



Conclusioni

A cura di: **Pier Luigi Canonico** e **Claudio Jommi**

Il presente report è il frutto di un'analisi dei processi e degli esiti della valutazione e negoziazione delle condizioni di accesso delle terapie combinate in Italia, di una discussione all'interno di un *panel* multidisciplinare di esperti e di una indagine sulle criticità e possibili soluzioni per l'accesso alle terapie avanzate effettuata sui soci di Ispor Italy-Rome Chapter.

Le principali conclusioni che possono essere tratte da questa analisi possono essere così sintetizzate.

Le terapie combinate rappresentano una importante opportunità per i pazienti ed il SSN, ma evidenziano importanti complessità sotto il profilo regolatorio e di accesso.

Le maggiori complessità riguardano il caso di una combinazione di due terapie a costo elevato, i cui titolari di AIC sono diversi e per le quali uno dei due titolari di AIC (segnatamente il titolare della AIC del farmaco già presente sul mercato - *backbone* - e che viene combinato con il nuovo - *add-on*) non richiede una variazione del *label* EMA e, quindi, del RCP.

La mancata variazione del *label* per il *backbone* rende formalmente *off-label* il suo utilizzo. Questo può creare problemi sotto il profilo prescrittivo e genera effetti sostanziali in termini di *safety*, in quanto l'attribuzione di un evento avverso è molto complessa nel caso di un medicinale non approvato per la relativa indicazione.

Dalla discussione delle criticità sopra evidenziate, sono derivate due raccomandazioni:

- che le imprese interessate pianifichino il più possibile una collaborazione sullo sviluppo di terapie combinate, in modo da facilitare il processo regolatorio (e di accesso), prevedendo al contempo che tale collaborazione non produca comportamenti lesivi della concorrenza;
- sia previsto un percorso regolatorio che affronti le problematiche associate alle combinazioni che nascono dalla mancata revisione dell'AIC della terapia *backbone*, quali la revisione degli strumenti informativi per clinici e pazienti ed un *iter* specifico per la segnalazione di eventi avversi associati ad una combinazione.

Con riferimento all'accesso, sono state discusse diverse criticità rappresentate, nel caso di combinazione formata da un *backbone* ed un *add-on*:

- da un effetto finanziario più rilevante rispetto a monoterapie che sostituiscono farmaci esistenti sul mercato;
- dalla complessità di attribuire un *premium price* alla combinazione, che comporterebbe un costo più che doppio nel caso in cui il prezzo del *backbone* non venisse rinegoziato;
- dalla difficoltà di attribuire alle due componenti il premio di prezzo, in assenza di una chiara allocazione del valore terapeutico aggiunto;

- dalla circostanza che tale difficoltà, unitamente all'utilizzo di un approccio *blended* nella rinegoziazione del prezzo per estensione di indicazione, riduce la propensione per il titolare dell'AIC del *backbone* a rinegoziare il prezzo;
- dal fatto che la rinegoziazione del prezzo del *backbone* è comunque legittimata dalla variazione del contesto di mercato e dal possibile incremento della durata attesa del trattamento e, quindi, a parità di dosaggio, dei maggiori volumi di vendita derivanti dalla maggiore efficacia della combinazione rispetto all'uso dello stesso farmaco in monoterapia.

Per quanto siano stati proposti modelli di valutazione e negoziazione del prezzo sulla base del valore per le terapie combinate, tali modelli assumono o comunque considerano molto importante la disponibilità di dati sul contributo dei due composti all'efficacia della combinazione.

Sul *pricing* delle combinazioni le raccomandazioni sono state più sfumate, ma sostanzialmente ispirate da un approccio pragmatico, riconoscendo la difficoltà di allocare alle due o più componenti il valore aggiunto della combinazione. Nello specifico, le indicazioni emerse sono state quelle di:

- proseguire con la pratica attuale di attribuire, a meno che non ci siano evidenze a sostegno di una scelta diversa, il premio di prezzo al farmaco *add-on*, assumendo che sia il principale responsabile dei benefici incrementali associati alla combinazione e considerando che, in assenza di collaborazioni *ex ante* con l'impresa titolare dell'AIC, è l'impresa che ha investito sullo sviluppo della combinazione;
- reintrodurre la pratica di determinazione di un prezzo "*indication-based*" / "*use-based*" per aumentare la propensione del titolare della AIC del *backbone* a rinegoziare il prezzo, rinegoziazione che andrebbe ad intaccare solo l'uso nell'indicazione in terapia combinata e che sarebbe basata soprattutto sull'incremento dei volumi generati dal maggiore utilizzo del farmaco.

Si tratta di raccomandazioni pragmatiche che hanno da una parte l'obiettivo di riconoscere la complessità delle terapie combinate adattando a tale complessità l'attuale *iter* regolatorio e di accesso, e dall'altra di evitare di proporre un percorso totalmente *ad hoc* per le terapie combinate che potrebbe rendere ancor più complessa la loro gestione o portare a soluzioni non sostenibili per il SSN.

Chiaramente, in considerazione della complessità di tutti gli aspetti sin qui esaminati, appare indispensabile affrontare tale problematica in maniera propositiva, oggettiva e realistica, da parte di tutti gli *stakeholder* interessati sia a livello nazionale che sovranazionale, al fine di garantire al tempo stesso la sostenibilità del SSN, quello delle aziende produttrici ma, soprattutto, il benessere e la salute dei pazienti.

i. NOTA sui Registri AIFA

I Registri di Monitoraggio, i Piani Terapeutici nonché le Note AIFA sono stati creati proprio per orientare all'appropriatezza prescrittiva in termini di sicurezza e di efficacia delle cure (valutazione del rischio-beneficio). AIFA, con l'applicazione dei MEAs, ossia gli accordi negoziali di natura economica e di condivisione del rischio (accordi AIFA/Azienda Farmaceutica), cerca di coniugare in modo efficiente, all'interno del proprio percorso di prezzo e rimborso, la valutazione del rischio-beneficio di un medicinale con quella della gestione dell'incertezza clinica (frutto dello studio clinico *pivotal*) ed economica.

La nuova piattaforma introduce una chiara suddivisione delle responsabilità tra medici e farmacisti.

Compiti del medico: Il medico è responsabile della compilazione delle RF elettronici, che includono informazioni come i dati anagrafici del paziente, l'indicazione terapeutica, l'eleggibilità, e i dati clinici. Deve anche gestire le prescrizioni (RF successive alla prima), il follow-up (RIV) e la chiusura del trattamento (Fine del trattamento, FT), fondamentale per richiedere dei MEA.

Compiti del farmacista: Dopo la prescrizione, il farmacista si occupa della dispensazione del farmaco (DF) e della gestione della procedura di rimborso. Per i MEA *outcome-based*, la procedura può essere avviata solo dopo che il farmacista ha completato la DF e il medico ha confermato la Scheda di FT. Invece per quanto riguarda i MEA *financial-based*, la procedura va in parallelo al trattamento e non è obbligatorio l'inserimento della scheda di FT: dipenderà dalle caratteristiche del singolo accordo finanziario. Senz'altro il caso di una terapia combo aggraverà la procedura di monitoraggio a seconda dei casi: 1) unico registro: appropriatezza ma anche unica gestione dei MEA, 2) due registri distinti che gestiscono appropriatezza e MEA.

Normative: Gli specialisti devono seguire rigorosamente le modalità di somministrazione approvate dall'AIFA e garantire la chiusura dei trattamenti per evitare danni erariali dovuti a ritardi nei rimborsi. Se un farmaco è monitorato e rientra in un accordo MEA con l'Azienda Farmaceutica, il farmacista deve controllare lo stato delle Richieste di Rimborso (RdR) tramite la piattaforma AIFA.

Richiesta di Rimborso: Una volta verificata la correttezza delle prescrizioni e dei documenti, il farmacista salva e invia la RdR, che ha un codice univoco e un importo basato sull'accordo negoziale. Lo stato della RdR determina il progresso del processo, con vari esiti come "In valutazione" o "Chiusa".

Finestra temporale per il rimborso: È cruciale che il medico inserisca tempestivamente il fallimento terapeutico, soprattutto per il *Payment by Result* (PbR); in caso contrario, non sarà possibile richiedere il rimborso. Il farmacista invia report ai medici per aggiornare lo stato degli inserimenti e delle chiusure.

Esito delle richieste: La RdR può avere esiti diversi per i trattamenti, come "accolto" o "non accolto". Se un trattamento è "non accolto", l'Azienda Farmaceutica fornisce le motivazioni e le azioni correttive necessarie.

Il farmacista ha accesso continuo al sistema per verificare lo stato delle richieste e ottenere dettagli sui trattamenti e sui rimborsi previsti.





La realizzazione di questo evento è stata possibile grazie ad un *unrestricted grant* di:

PLATINUM SPONSOR



GOLD SPONSOR



SILVER SPONSOR



SPONSOR





info@morethanaccess.com

Sede Legale: Via Cesare Mangili 2 - 20121 Milano
Sede Operativa: Via Giosuè Carducci 24 - 20123 Milano



This document, printed on paper from responsible forestry, embodies MTA's philosophy of sustainability, responsible practices, and community well-being through the use of eco-friendly materials.