
CRITERI PER LA CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI

INNOVATIVI: la determina AIFA n. 519/2017

di Francesco Anastasi

Sommario: 1. Premessa. I farmaci innovativi 2. Verso il Decreto Balduzzi 3. Il Criterio dell'innovatività nel Decreto Balduzzi 4. La Legge di bilancio 2017 5. La determina AIFA 6. Quali prospettive per la sostenibilità del sistema?

1. Premessa. I farmaci innovativi

La categoria dei farmaci innovativi è stata precisata nel nostro ordinamento dalla decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 5361¹.

Il disposto normativo, prevedeva che a questa categoria di farmaci appartenevano tutti quelli che possono essere utilizzati qualora non esista una valida alternativa terapeutica².

In un primo momento, era compito del ministero della Salute predisporre un apposito elenco dei farmaci innovativi da erogarsi gratuitamente a spese del SSN.

Ai fini della definizione di farmaco innovativo erano state, pertanto, individuate tre componenti dell'innovazione:

- l'innovazione tecnologica (legata ad esempio alla tecnologia di rilascio del principio attivo);

¹ Art. 1. co. 4 "Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica".

² Leo C., Reggio S., *Valutazione economica dei farmaci innovativi*, Roma, Il pensiero scientifico, 1999

- l'innovazione nel meccanismo d'azione farmacologico (legata alla scoperta di nuove classi terapeutiche contraddistinte da un nuovo meccanismo d'azione);
- l'innovazione terapeutica (legata principalmente alla dimostrazione di un documentato beneficio incrementale rispetto alle terapie precedentemente disponibili).

Successivamente, è stata data, a livello internazionale, una prima, e più ampia, definizione su che cosa debba intendersi per vera innovazione terapeutica durante l'incontro promosso dall'*International society of drug bulletins* (ISDB) nel 2001³.

La Dichiarazione dell'ISDB, redatta in esito all'incontro, ha ritenuto fondamentale ai fini della valutazione della innovazione terapeutica, tre elementi: l'efficacia, la sicurezza e la convenienza del trattamento⁴. Questi tre elementi sono fra loro correlati e vanno considerati contemporaneamente e rivalutati con regolarità mano a mano che emergono nuovi dati relativi ai farmaci⁵.

Si è ritenuta essenziale, pertanto, una valutazione continua dei vecchi principi attivi così che si possano eliminare farmaci che non hanno più ragione di essere utilizzati e si possano identificare metodi nuovi e migliori per utilizzare i farmaci già approvati⁶.

Successivamente, e sulla scorta di quanto elaborato nell'esperienza internazionale, nel 2007, l'AIFA ha fissato i "*Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci*"⁷ a seguito dell'attività svolta dall'istituto gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci AIFA.

In quella sede il Gruppo di Lavoro⁸ ha individuato per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica ai farmaci appartenenti a ciascuna delle tre classi della gravità della malattia bersaglio due parametri:

- la disponibilità dei trattamenti preesistenti
- l'entità dell'effetto terapeutico.

Il gruppo di lavoro AIFA ha poi elaborato un algoritmo⁹ che consentisse di attribuire il carattere di innovatività terapeutica ai farmaci¹⁰.

³ Cos'è una vera novità terapeutica, International Society of Drugs Bulletins declaration 2001, 2001. <http://www.isdbweb.org/>

⁴ Ibidem

⁵ Cos'è una vera novità terapeutica, International Society of Drugs Bulletins declaration 2001, 2001. <http://www.isdbweb.org/>

¹⁰ Cfr. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N., *Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003*, Br J. Clin Pharmacol. 2005.

⁶ Cfr. Messori A., Santarlaschi B., Trippoli S., Vaiani M., Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico, *Pharmacoeconomics Italian Research Articles*, 2003

⁷AIFA, Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci, *Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per la integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità*, disponibile su http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf

⁸ Cfr. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N., *Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003*, Br J. Clin Pharmacol. 2005.

Il trattamento, in concreto, a parere del gruppo di lavoro, è da considerarsi innovativo quando offre al paziente benefici terapeutici aggiuntivi rispetto alle opzioni già disponibili.

2. Verso il Decreto Balduzzi

Negli ultimi anni, sulla base di valutazioni di costo/efficacia e date le ristrettezze economiche del SSN, si è fatto ricorso frequente ai farmaci innovativi. L'innovazione terapeutica è stata vista¹¹ sostanzialmente come un finanziamento del SSN finalizzato a “pagare” gli interventi che producono salute (beneficio) e quindi ad acquistare salute¹².

In questo contesto, la definizione di farmaco innovativo si semplifica radicalmente e tende a sovrapporsi al concetto di farmaco sostenuto da un trial di superiorità.

Negli anni, la definizione dell'innovazione terapeutica è stata fonte di continui dibattiti.

L'Accordo sull'accesso ai farmaci innovativi¹³, stipulato in sede di Conferenza Stato-regioni nel 2010, aveva previsto che le Regioni dovessero garantire una disponibilità immediata di farmaci innovativi, anche senza il previo formale inserimento nei prontuari terapeutici regionali.

Tuttavia, a causa della mancata creazione di un unico Prontuario nazionale, si è verificata, a livello territoriale una difformità nella distribuzione dei farmaci.

Successivamente, il D.L. 95/2012 aveva introdotto misure di sostegno all'utilizzo dei farmaci innovativi, e in particolare, all'articolo 15, comma 6, lettera c)¹⁴, è stato introdotto il criterio di calcolo del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera al netto delle somme restituite dalle aziende

⁹ Algoritmo già sviluppato nel 2005 dai farmacologi bolognesi (Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N.) e poi ufficialmente adottato dalla nostra agenzia nazionale sul farmaco, sul punto cfr. Del Santo F., Maratea D., Messori A., Definizione di farmaco innovativo: rivisitazione in un contesto di risorse limitate, in http://www.osservatorioinnovazione.org/netma/delsanto_peit.pdf;

¹⁰ Cfr. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N., *Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003*, Br J. Clin Pharmacol. 2005.

¹¹ Crescente affermarsi dell'approccio *value-for-money* che valorizza economicamente i benefici clinici (Pearson & Rawlins 2005; Claxton et al. 2008)

¹² Del Santo F., Maratea D., Messori A., *Definizione di farmaco innovativo: rivisitazione in un contesto di risorse limitate*, in http://www.osservatorioinnovazione.org/netma/delsanto_peit.pdf; Fadda V., Maratea D., Trippoli S., Messori A., *Network meta-analysis. Results can be summarised in a simple figure*, BMJ, 2011; Fadda V., Maratea D., Trippoli S., Messori A., *Treatments for macular degeneration: summarising evidence using network meta-analysis*, Br J Ophthalmol, 2011;

¹³ Accordo sull'accesso ai farmaci innovativi, Conferenza Stato-regioni del 18 novembre 2010, disponibile su http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_029569_197.pdf

¹⁴ “La spesa farmaceutica ospedaliera è calcolata al netto delle seguenti somme: [...] c) somme restituite dalle aziende farmaceutiche, anche sotto forma di extra-sconti, alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in applicazione di procedure di rimborsabilità condizionata (payment by results, risk sharing e cost sharing) sottoscritte in sede di contrattazione del prezzo del medicinale ai sensi dell'articolo 48, comma 33, del decreto-legge 30 settembre 2003, n.269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n.326, e successive modificazioni”.

farmaceutiche, anche sotto forma di extra sconti, in applicazione di procedure di rimborsabilità condizionata per farmaci innovativi¹⁵.

3. Il Criterio dell'innovatività nel Decreto Balduzzi

Con il successivo intervento normativo, il Legislatore ha voluto regolarizzare le situazioni di squilibrio che si erano determinate.

In particolare all'articolo 10, commi da 2 a 6 del D.L. 158/2012 (c.d. Decreto Balduzzi) ha introdotto l'obbligo di erogare e utilizzare uniformemente i medicinali innovativi di particolare rilevanza, nell'ottica di garantire una parità di trattamento per tutti gli assistiti nei vari ambiti regionali.

Sulla base di quanto disposto con l'accordo del 2010, il decreto legge 158/2012 ha fissato l'immediata disponibilità dei medicinali di fascia H a carico del SSN, cioè di quelli che a giudizio della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA, sono dotati del necessario requisito della innovatività terapeutica sulla base dei criteri individuati dalla Commissione. È stata, in quella sede, prevista la immediata disponibilità del farmaco indipendentemente dall'immediato inserimento dei medicinali nei Prontuari terapeutici ospedalieri¹⁶.

Sono state previste, peraltro, misure volte a garantire che i farmaci innovativi fossero tempestivamente messi a disposizione delle strutture sanitarie di tutte le Regioni italiane.

Con il Decreto è stato disposto, altresì, l'aggiornamento del Prontuario farmaceutico nazionale onde eliminare farmaci obsoleti e aprire a farmaci innovativi.

È stata, in quella sede, prevista altresì, la sperimentazione, da parte delle Regioni, di nuove modalità di confezionamento dei farmaci per eliminare sprechi e "meccanismi impropri di prescrizione" anche per rendere più agevole la personalizzazione del confezionamento stesso¹⁷.

¹⁵ Sul punto, pare opportuno rammentare che l'art. 9-ter, comma 11, capoverso 33-ter del decreto legge 78/2014 ha disposto che l'AIFA deve rinegoziare in riduzione il prezzo di un farmaco soggetto a rimborsabilità condizionata se i benefici del medicinale, risultano inferiori rispetto a quelli attesi e garantiti nell'ambito dell'accordo negoziale, rilevati dopo almeno due anni di commercializzazione nell'ambito dei Registri di monitoraggio AIFA.

L'AIFA utilizza sistemi di rimborsabilità in grado di garantire l'accesso a cure innovative per tutti i pazienti. Il principio che guida questi accordi è il rimborso del farmaco innovativo in base alla sua efficacia, lasciando nei casi di fallimento terapeutico (*failures*) il costo della terapia a carico dell'azienda produttrice.

Pertanto il sistema è regolato dal cd *risk sharing* che si inserisce nel contesto più ampio del *payment by results* o *for performance* cioè un pagamento sulla base dei risultati, volto a evitare sprechi.

¹⁶ Cfr. Pani L., L'innovazione sostenibile: Il farmaco e le sfide per il futuro del nostro Servizio Sanitario Nazionale, EDRA.

¹⁷ Ibidem.

Con riferimento alle competenze dell'Autorità di settore, il Decreto Balduzzi ha completato il passaggio all'AIFA delle competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali, prevedendo una gestione interamente telematica della documentazione sugli studi clinici. Si sono volute peraltro precisare e semplificare le regole sulle autorizzazioni inerenti i farmaci omeopatici, in modo da garantire allo stesso tempo qualità e sicurezza.

In ultimo, il decreto Balduzzi ha, inoltre, costituito, presso l'AIFA, nell'ottica di uniformare i prontuari, un Tavolo permanente di monitoraggio dei prontuari terapeutici ospedalieri.

Al Tavolo sono tenuti a partecipare rappresentanti della stessa Agenzia, delle regioni e delle province autonome e del Ministero della salute.

Il Tavolo permanente di monitoraggio dei prontuari terapeutici ospedalieri è tenuto a discutere tutte le potenziali criticità nella gestione dei prontuari terapeutici ospedalieri e degli altri strumenti regionali fornendo delle linee guida volte all'armonizzazione e all'aggiornamento degli stessi, contemplando, inoltre, audizioni periodiche delle organizzazioni civiche di tutela del diritto alla salute più rappresentative.

4. La Legge di bilancio 2017

Da ultimo, la legge di bilancio 2017 (art. 1, comma 402, della legge 232/2016) ha previsto che, entro il 31 marzo 2017, siano stabiliti – con determina del direttore generale dell'AIFA, previo parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica – i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi; a innovatività condizionata; e dei farmaci oncologici innovativi.

Con la stessa determina, l'AIFA doveva anche definire le modalità per la valutazione degli effetti dei predetti farmaci ai fini della permanenza del requisito di innovatività e le modalità per la eventuale riduzione del prezzo di rimborso a carico del SSN.

Nelle more dell'adozione della determina, e comunque, entro e non oltre il 31 marzo 2017, i farmaci innovativi e i farmaci oncologici innovativi che potevano essere acquistati usufruendo delle risorse dei Fondi dedicati sono quelli già individuati da AIFA.

Peraltro, viene disposto, con lo stesso intervento legislativo che il requisito di innovatività permane per un periodo massimo di 36 mesi e che i farmaci dichiarati innovativi sono sottoposti al monitoraggio dei registri AIFA.

Con Provvedimento n. 519/2017 l'AIFA ha fissato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi come disposto dall'art. 1 co. 402 della L. 232/2016¹⁸.

5. La determina AIFA

La Determina AIFA 519/2017 del 31 marzo 2017 ha fissato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito dell'innovatività ai fini dell'eventuale riduzione del prezzo di rimborso.

In particolare, l'AIFA, previo parere della CTS, ha stabilito che per l'attribuzione del carattere di innovatività è necessaria la dimostrazione di un valore terapeutico aggiunto, rispetto alle terapie disponibili, per il trattamento di una patologia grave.

Per patologia grave si intende una malattia ad esito potenzialmente mortale o che esponga il paziente a pericolo di vita, o che comporti ospedalizzazioni ripetute, o disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita¹⁹.

L'AIFA ha altresì disposto che il modello di valutazione dell'innovatività seppur tendenzialmente unico per tutti i farmaci può essere temperato con ulteriori indicatori specifici.

Per quel che concerne il modello di valutazione, questo prevede un approccio multidimensionale che tiene conto di tre elementi fondamentali:

1. il bisogno terapeutico;
2. il valore terapeutico aggiunto;
3. la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici (secondo il metodo che l'AIFA ha deciso di adottare il cd GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)²⁰.

Sulla base delle valutazioni dei suddetti parametri con riferimento al singolo trattamento, l'AIFA procede, poi, a formulare il giudizio di innovatività.

¹⁸ “Per gli effetti di quanto previsto ai commi 400 e 401, con determinazione del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), previo parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, da adottare entro il 31 marzo 2017, sono stabiliti i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e a innovatività condizionata e dei farmaci oncologici innovativi. Con la medesima determinazione sono definite le modalità per la valutazione degli effetti dei predetti farmaci ai fini della permanenza del requisito di innovatività e le modalità per la eventuale riduzione del prezzo di rimborso a carico del Servizio sanitario nazionale. Nelle more dell'adozione della determinazione di cui al presente comma e comunque entro e non oltre il 31 marzo 2017, i farmaci innovativi e i farmaci oncologici innovativi validi ai fini della presente procedura sono quelli già individuati dall'AIFA”.

¹⁹ Cfr. All. 1, Determina AIFA 519/2017.

²⁰ GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>), sul punto cfr anche, Puhan, MA; Schünemann, HJ; Murad, MH; Li, T; Brignardello-Petersen, R; Singh, JA; Kessels, AG; Guyatt, GH. *A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis*, BMJ, 2014

Per quanto concerne, la richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività, questa deve essere sottomessa utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA, che contiene una guida sulla tipologia di informazioni e la modalità di presentazione delle stesse.

Per ogni richiesta devono essere valutati il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove.

Pertanto, saranno, conseguentemente, considerati innovativi quei farmaci di cui sia stato riconosciuto un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto di livello "Massimo" o "Importante", ed una qualità delle prove "Alta"²¹.

Viceversa, non potrà riconoscersi l'innovatività di un trattamento laddove il bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto siano giudicati come "Scarso" o "Assente", o con una qualità delle prove "Bassa" o "Molto bassa"²².

Le situazioni intermedie sono da valutarsi caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati.

Con riferimento ai farmaci indicati per il trattamento di malattie rare è previsto un regime differenziato nella valutazione del requisito della innovatività.

Infatti, nella valutazione delle qualità delle prove per i farmaci indicati per malattie rare, o per quelli con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, l'AIFA deve tenere conto della oggettiva difficoltà nella conduzione di studi clinici *gold standard* e di adeguata potenza²³.

In tali casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, l'AIFA può attribuire l'innovatività anche sulla base di prove di qualità "Bassa".

Conseguentemente, gli esiti della valutazione possono essere:

- riconoscimento della completa innovatività.
In questo caso il farmaco è inserito nel Fondo dei farmaci innovativi, o nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dalla legge di bilancio 2017 e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali.
- riconoscimento di una innovatività condizionata (o potenziale).
In questo caso il farmaco viene inserito in Prontuari Terapeutici Regionali con rivalutazione obbligatoria a 18 mesi dalla sua concessione. In sede di rivalutazione può essere riconosciuta la innovatività piena, con il conferimento dei benefici per il tempo residuo.
- mancato riconoscimento dell'innovatività²⁴.

²¹ All. 1, Determina AIFA 519/2017.

²² All. 1, Determina AIFA 519/2017.

²³ All. 1, Determina AIFA 519/2017.

²⁴ Cfr. All. 1, Determina AIFA 519/2017.

Come stabilito dalla legge di bilancio 2017, il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi.

Il carattere di innovatività attribuito ad un farmaco può essere riconsiderato nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione.

Qualora si evidenzino circostanze che smentiscano o ridimensionino l'effetto, l'innovatività può anche non essere confermata, e i benefici ad essa connessi conseguentemente decadono, con avvio di nuova negoziazione del prezzo (e pertanto anche delle condizioni di rimborsabilità).

I benefici associati al riconoscimento dell'innovatività hanno la durata massima di 36 mesi per il farmaco *first in class* (farmaci che operano con meccanismi di azione diversi da quelli esistenti sul mercato), mentre eventuali *followers* riconosciuti come innovativi possono beneficiarne per il periodo residuo²⁵.

6. Quali prospettive per la sostenibilità del sistema?

Il panorama che si delinea nel Sistema sanitario nazionale punta a un uso sempre più massiccio (purché sia comprovato il carattere della innovatività) dei farmaci innovativi.

Si vuole, così, tendere verso un trattamento terapeutico dei pazienti svolto anche sulla base di una valutazione costi-benefici, che consenta (a risorse invariate) di conseguire il massimo risultato sia sotto un profilo terapeutico che sotto un profilo sociale.

Difatti, se un farmaco innovativo è in grado di eliminare una determinata patologia in tempo significativamente inferiore rispetto ai trattamenti tradizionali, con ridottissime percentuali di ricadute o di rigetto dello stesso trattamento, questo farmaco anche se presenta un costo notevolmente superiore al trattamento tradizionale è da preferire, posta anche una valutazione sulla base dei costi sociali.

Peraltro, si deve tenere presente, che i costi dei farmaci innovativi possono essere significativamente ridotti attraverso accordi con le aziende farmaceutiche sfruttando i numeri dei Sistemi Sanitari nazionali.

Si tenga presente che, durante il semestre di presidenza europea italiana, proprio su impulso dell'Italia, è stata rappresentata agli altri Stati membri la prospettiva di un confronto e una collaborazione comunitaria nelle procedure di acquisto di farmaci innovativi.

²⁵ *Amplius* per una puntuale disamina dei farmaci *first in class* e dei *followers*, cfr. Costa F., Jommi C., Cavazza M., Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche, EGEA, 2017.

In prospettiva *de futuro*, una risposta importante al crescente fabbisogno dei farmaci innovativi, può derivare dalla creazione un livello europeo di negoziazione che possa far valere il peso dei grandi numeri in gioco, pur nel rispetto delle differenze di approccio e di organizzazione del Sistema Sanitario di ogni singolo Stato²⁶.

Il progetto rappresentato, è, certamente, un progetto molto ambizioso che tuttavia necessita e presuppone la condivisione di dati e di esperienze da parte dei partner europei e la disponibilità a convergere su soluzioni comuni, superando le resistenze.

L'Italia, dal canto suo, può contare su una solidità del proprio Sistema Sanitario che le deriva dal carattere universalistico e solidale dello stesso.

Le peculiarità dell'esperienza italiana potranno emergere *good practices* e *case studies* da valorizzare e implementare a livello europeo per creare – similamente a quanto accade in altri settori – un *network* tra i Sistemi Sanitari dei singoli Stati volto a implementare e garantire una stabilità del sistema sanitario e conseguentemente una più sicura tutela del diritto alla salute.

Bibliografia

- 1) AIFA. Documento approvato dalla Commissione Tecnico Scientifica il 10 luglio 2007. Scaricabile da: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/documento_integrale.pdf;
- 2) Benci L., La prescrizione e la somministrazione dei farmaci. Responsabilità giuridica e deontologica, McGraw-Hill Education, 2007;
- 3) *Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*, Clin Pharmacol Ther, 2001;
- 4) Caldwell D.M., Ades A.E., Higgins J.P., *Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence*, BMJ, 2005;
- 5) Claxton K., Briggs A., Buxton M.J., Culyer A.J., McCabe C., Walker S., Sculpher M.J., *Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed?*, BMJ, 2008;
- 6) Costa F., Jommi C., Cavazza M., *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*, EGEA, 2017
- 7) Del Santo F., Maratea D., Messori A., *Definizione di farmaco innovativo: rivisitazione in un contesto di risorse limitate*, in http://www.osservatorioinnovazione.org/netma/delsanto_peit.pdf;

²⁶ Cfr. Pani L., L'innovazione sostenibile: Il farmaco e le sfide per il futuro del nostro Servizio Sanitario Nazionale, EDRA;

- 8) Fadda V., Maratea D., Trippoli S., Messori A., *Network meta-analysis. Results can be summarised in a simple figure*, BMJ, 2011;
- 9) Fadda V., Maratea D., Trippoli S., Messori A., *Treatments for macular degeneration: summarising evidence using network meta-analysis*, Br J Ophthalmol, 2011;
- 10) Garattini S., Bertelè V., *Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs*, BMJ, 2002;
- 11) Garattini S., Bertelè V., *Efficacy, safety and cost of new cardiovascular drugs: a survey*, Eur J Clin Pharmacol, 2003;
- 12) Garattini S., Bertelè V., *Efficacy, safety and cost of new drugs acting on the central nervous system*, Eur J Clin Pharmacol 2003;
- 13) *International Society of Drugs Bulletins declaration 2001*. <http://www.isdbweb.org/>;
- 14) Jorio E., *Diritto della sanità e dell'assistenza sociale*, Maggioli Editore, Santarcangelo di Romagna, 2013.
- 15) Leo C., Reggio S., *Valutazione economica dei farmaci innovativi*, Roma, Il pensiero scientifico, 1999;
- 16) Maratea D., Del Santo F., Trippoli S., Messori A., *Indirect comparison of bortezomib vs thalidomide in myeloma patients ineligible for transplantation (E-Letter)*. Blood, 2011, disponibile su http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/116/9/1405.full/reply#bloodjournal_el_1430;
- 17) Messori A., Santarlasci B., Trippoli S., Vaiani M., *Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico*, Pharmacoeconomics Italian Research Articles, 2003;
- 18) Motola D., De Ponti F., Rossi P., Martini N., Montanaro N., *Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003*, Br J Clin Pharmacol, 2005;
- 19) Motola D., De Ponti F., Rossi P., Martini N., Montanaro N., *Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003*, Br J Clin Pharmacol. 2005;
- 20) Pani L., *L'innovazione sostenibile: Il farmaco e le sfide per il futuro del nostro Servizio Sanitario Nazionale*, EDRA;
- 21) Passaro D., Fadda V., Maratea D., Messori A., *Anti-platelet treatments in acute coronary syndrome: simplified network meta-analysis*, Int J Cardiology, 2011;
- 22) Pearson S.D., Rawlins M.D. *Quality, innovation, and value for money: NICE and the British National Health Service*. JAMA. 2005;

- 23) Puhan, MA; Schünemann, HJ; Murad, MH; Li, T; Brignardello-Petersen, R; Singh, JA; Kessels, AG; Guyatt, GH. *A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis*, BMJ, 2014
- 24) Terranova F., *Sanità e insania pubblica nell'Italia neoliberista. Dalla conquista del diritto alla salute all'ideologia della sua negazione*, Altralinea, 2016;
- 25) Zanella R., *Manuale di economia sanitaria*, Maggioli Editore, Santarcangelo di Romagna, 2011;

PUBBLICATO SU AMBIENTEDIRITTO.IT - 30 MAGGIOE 2017 – ANNO XVII

AmbienteDiritto.it - Rivista Giuridica Telematica - Electronic Law Review - Via Filangeri, 19 - 98078 Tortorici ME - Tel +39 0941 421391 - Fax digitale +39 1782724258 Mob. +39 3383702058 - info@ambientediritto.it - Testata registrata presso il Tribunale di Patti Reg. n. 197 del 19/07/2006 - ISSN 1974-9562

Rivista Giuridica Telematica ISSN 1974-9562
AmbienteDiritto.it
 Anno XVII

Focus su alcune materie trattate

- Diritto Ambientale: inquinamento, rifiuti
- Diritto urbanistico, dell'edilizia
- Diritto dell'energia
- Diritto dei contratti pubblici
- Pubblica amministrazione
- Processo penale, civile e amministrativo
- Diritto dell'Unione Europea
- Diritto del lavoro - sicurezza

CODICI aggiornati e annotati 2017:

- Codice dell'Ambiente (d. lgs. n. 152/2006)
- Codice Urbanistico e dell'Edilizia (d. lgs. n. 46/1999)
- Codice dei Beni Culturali (d. lgs. n. 42/2004)
- **NUOVO** Codice degli Appalti (d. lgs. n. 50/2016)

Dottrina, formulari, un Quotidiano Legale... e altro ancora in un'unica rivista pluridisciplinare che raccoglie al suo interno il miglior sapere giuridico.

*** Sempre nuove sentenze massimate quotidianamente anche per il 2017**

*** Segnalazione della normativa di rilievo con testi coordinati**

*** Banche Dati - 2017**

ISSN 1974-9562
 9 771974 956204

2017
 AmbienteDiritto Editore®
 www.ambientediritto.it

La rivista Giuridica AMBIENTEDIRITTO.IT 1974-9562 è riconosciuta ed inserita nell'Area 12 classe A - Riviste Scientifiche Giuridiche. ANVUR: Agenzia Nazionale di Valutazione del Sistema Universitario e della Ricerca (D.P.R. n.76/2010). Valutazione della Qualità della Ricerca (VQR); Autovalutazione, Valutazione periodica, Accreditemento (AVA); Abilitazione Scientifica Nazionale (ASN). Repertorio del Foro Italiano Abbr. n.271 www.ambientediritto.it