

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per una specifica indicazione, la sua ammissione alla rimborsabilità e il possibile riconoscimento della innovatività, pur basandosi sostanzialmente sulle stesse evidenze, rappresentano tre procedure distinte, tra le quali non esiste una consequenzialità automatica.

I principali obiettivi della normativa riguardante l'innovatività dei farmaci sono da un lato quello di garantire, armonizzandolo sul territorio nazionale, un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili, e dall'altro quello di incentivare lo sviluppo di farmaci che offrano sostanziali benefici terapeutici per i pazienti.

Pur riconoscendo che ogni nuova terapia potrebbe possedere delle caratteristiche di innovatività diverse ed aggiuntive rispetto a quanto previsto dai suddetti criteri, l'AIFA, previo parere della CTS, stabilisce che per l'attribuzione del carattere di innovatività del farmaco in relazione ad una specifica indicazione sia necessaria la dimostrazione di un valore terapeutico aggiunto (rispetto alle altre terapie disponibili) nel trattamento di una patologia grave (intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita).

L'AIFA ritiene che il modello di valutazione dell'innovatività del farmaco in relazione ad una indicazione debba essere unico per tutti i farmaci ma che potrà prevedere, qualora si rendesse necessario, l'utilizzo di ulteriori indicatori specifici.

Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale, che tenga 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.

1) BISOGNO TERAPEUTICO

Il bisogno terapeutico è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Ai fini del riconoscimento dell'innovatività il bisogno terapeutico può essere graduato in cinque livelli:

- **Massimo:** assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione;
- **Importante:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto;
- **Moderato:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
- **Scarso:** presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole;
- **Assente:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

2) VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO*

Il valore terapeutico aggiunto è determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Ai fini del riconoscimento dell'innovatività del farmaco in relazione all'indicazione specifica il valore terapeutico aggiunto può essere graduato in cinque livelli:

- **Massimo:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale;
- **Importante:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- **Moderato:** maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive

di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;

- **Scarso:** maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- **Assente:** assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

(): Per i **farmaci oncologici** il gold standard è la sopravvivenza globale (Overall Survival - OS). La mancanza di dati di OS dovrà essere adeguatamente giustificata e, in relazione al tipo di neoplasia ed al setting terapeutico, potranno essere considerati la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival - PFS), la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival - DFS), la durata della risposta completa o altri esiti surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico. Nella valutazione dell'adeguatezza dell'esito selezionato, si terrà conto anche del relativo profilo di tossicità.*

3) QUALITA' DELLE PROVE

La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco in relazione alla specifica indicazione dipende dalla qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA decide di adottare il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>).

In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare:

- **Alta;**
- **Moderata;**
- **Bassa;**
- **Molto bassa.**

PROCEDURA DI VALUTAZIONE

Descrizione del processo

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività del farmaco in relazione alla singola indicazione dovrà essere sottomessa utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA, contenente una guida sulla tipologia di informazioni e la modalità di presentazione delle stesse.

Resta fermo che l'AIFA, previo parere della CTS, potrà valutare l'innovatività di un farmaco in relazione ad una indicazione specifica in presenza di evidenze scientifiche che ne supportino la fondatezza anche a prescindere dalla presentazione di una richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività da parte dell'azienda titolare.

Per ciascuna richiesta saranno valutati il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove. Il giudizio di innovatività sarà formulato in base al profilo derivante dall'insieme delle valutazioni dei suddetti parametri.

Potranno essere considerati innovativi i farmaci in relazione alle singole indicazioni ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "Massimo" o "Importante", ed una qualità delle prove "Alta". L'innovatività non potrà, invece, essere riconosciuta in presenza di un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come "Scarso" o "Assente", oppure di una qualità delle prove giudicata "Bassa" o "Molto bassa". Situazioni intermedie saranno valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati.

Per i farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, nella valutazione della qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà di condurre studi clinici gold standard e di adeguata potenza. In tali casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, sarà possibile attribuire l'innovatività anche sulla base di prove di qualità "Bassa".

Al termine del processo, la CTS predisporrà una breve relazione, nella quale saranno descritte le valutazioni relative a ciascuno dei tre ambiti considerati, e sarà espresso il relativo giudizio finale.

I possibili esiti della valutazione sono:

- **riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica**, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);
- **riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale in relazione alla singola indicazione terapeutica)**, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);

- **mancato riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica.**

La relazione sarà comunicata al richiedente, che potrà presentare controdeduzioni entro 10 giorni dalla comunicazione. L'esito finale e la relativa valutazione della CTS saranno rese pubbliche sul portale dell'AIFA contestualmente alla pubblicazione della determinazione di rimborsabilità e prezzo. Il richiedente, in fase di compilazione del modulo, potrà chiedere l'esclusione dalla pubblicazione di eventuali dati sensibili.

Come stabilito dall'articolo 1, comma 402, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017), il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi. La CTS attribuisce la durata dell'innovatività in relazione alla specifica indicazione al momento del riconoscimento del requisito. La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione.

Nella rivalutazione di farmaci ad innovatività condizionata in relazione ad una specifica indicazione, la disponibilità di nuove evidenze che venissero valutate positivamente dall'AIFA, previo parere della CTS, potrà portare al riconoscimento dell'innovatività piena, con il conferimento dei benefici per il tempo residuo di durata prevista. In ogni caso, per i farmaci ad innovatività condizionata la sussistenza del requisito sarà rivalutata decorsi 18 mesi dalla sua concessione, su istanza dell'azienda titolare o di ufficio.

In presenza di evidenze che smentiscano quelle che ne avevano giustificato il riconoscimento o ne ridimensionino l'effetto, l'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione non potrà essere confermata, e i benefici ad essa connessi decadranno, con conseguente avvio di una nuova negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

In caso di autorizzazione di una nuova indicazione di un farmaco già riconosciuto come innovativo rispetto ad altra indicazione, la CTS potrà avviare, su richiesta o autonomamente, la valutazione del requisito dell'innovatività. In tal caso, la durata del beneficio non potrà superare i 36 mesi decorrenti dal riconoscimento dell'innovatività della nuova indicazione.

Farmaci "first in class" e "followers"

Si stabilisce che i benefici associati al riconoscimento dell'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione abbiano la durata massima di 36 mesi per il farmaco first in class, mentre eventuali followers che venissero riconosciuti come innovativi in relazione alla medesima indicazione potranno beneficiarne per il periodo residuo.

Si stabilisce, inoltre, che l'inserimento nei fondi di cui alla Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) è garantito alle specifiche indicazioni relative ai farmaci riportati negli elenchi aggiornati mensilmente da AIFA sul proprio sito istituzionale, a partire dalla data di istituzione dei fondi ovvero il 1 gennaio 2017, fatta salva successiva data di efficacia per le singole indicazioni inserite negli elenchi, fino alla data di scadenza indicata, salvo rivalutazione dell'innovatività da parte dell'AIFA, previo parere della CTS. Le modalità operative del disposto normativo sopra citato verranno esplicitate dal decreto attuativo del Ministero della Salute in corso di definizione.

Il presente documento potrà essere oggetto di integrazioni, aggiornamenti e revisioni in tempi successivi.