

Consultazione pubblica AIFA sui criteri di attribuzione dell'innovatività terapeutica

Premesso che

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.

Apprezziamo che la Legge di Bilancio abbia espresso chiaramente la volontà e necessità di arricchire la valutazione introducendo nuove dimensioni più complete, caratteristiche del processo di HTA. Tuttavia, osserviamo che nei criteri pubblicati tali elementi, in particolare la tecnologia di produzione, la modalità di somministrazione e le implicazioni sull'organizzazione, non trovano riscontro all'interno dei tre criteri di valutazione.

Ci si auspica che questi principi possano in futuro integrarsi all'interno delle linee guida del Dossier di Prezzo e Rimborso così da applicare lo stesso modello virtuoso di valutazione in maniera uniforme per tutti i nuovi farmaci e le nuove indicazioni. Con tale approccio sarà possibile determinare un valore per ciascun farmaco, identificando quindi la categoria "innovativo" che sarà inserita nel fondo innovativo e, conseguenzialmente, avrà accesso ai benefici previsti.

Le nostre osservazioni sono integrative rispetto a quanto riportato anche nel documento

Osservazioni relative a *“Criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti”*

Abstract:

La revisione dei criteri di valutazione dell'innovatività rappresenta una sfida complessa poiché si pone l'obiettivo di migliorare un processo sicuramente già positivo, fondato su tre criteri universalmente riconosciuti e condivisi. Dopo questi anni di esperienza, è però possibile identificare e migliorare ciascuno di essi, aggiornando e introducendo nuovi elementi che renderebbero la valutazione, l'interpretabilità e l'applicabilità della stessa, più completa e universale.

E' importante considerare come premessa che effettuando una riclassificazione delle attuali indicazioni innovative al 31 gennaio (condizionate o piene), che contano un totale di 45 indicazioni, almeno il 60% risulterebbe, con i criteri proposti, escluso dall'accesso al Fondo (Tabella 1 in calce al documento). Chiediamo quindi che siano valutate come innovative le indicazioni con un livello “almeno moderato” anche nel “bisogno terapeutico”.

Alcune considerazioni e proposte

- **bisogno terapeutico “almeno importante”**: rappresenta un significativo restringimento dei requisiti, con un innalzamento della soglia minima e un inasprimento nella definizione delle categorie con il rischio di escludere molte indicazioni potenzialmente innovative.
- **“medio-basso impatto epidemiologico”**: non riteniamo che possa essere un criterio di vincolo al riconoscimento dell'innovazione ed escluderebbe ex-ante tutte quelle indicazioni per patologie che, nonostante gravi e con un bisogno ancora insoddisfatto, ricadono nella definizione di alta prevalenza.

- **“opzioni terapeutiche”**: pur mirando a standardizzare il processo valutativo, lascia un margine di incertezza e di interpretabilità sulle opzioni incluse che impatta ulteriormente sulla valutazione del bisogno terapeutico.
- **“Valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove”** si richiede che vengano tenuti in conto nella valutazione anche endpoint surrogati e/o intermedi rilevanti per specifici setting precoci come in oncologia in cui per esempio l'OS non è ancora matura;
- **qualità delle prove**: per quanto riguarda il riferimento alla generalizzabilità dei risultati per i farmaci che vantano un programma di ricerca e sviluppo condotto anche in Italia, si auspica che possa essere considerato come elemento di valore non determinante di per se (non sempre infatti è possibile svolgere gli studi clinici in Italia per ragioni che non dipendono dall'azienda, ma invece siamo favorevoli a considerarlo un elemento integrativo che può concorrere ad aumentare la qualità delle prove
- **agenti antinfettivi**: va chiarito che, nell'ambito delle indicazioni attive contro almeno un patogeno incluso nella *priority list* dell'OMS (“listed”), siano ricomprese anche le indicazioni autorizzate nella profilassi dell'infezione.

CRITERI AIFA

*L'innovatività terapeutica è riconosciuta in presenza di un livello del **bisogno terapeutico almeno “Importante”**.*

CONSIDERAZIONI

Un bisogno terapeutico “*almeno importante*” riduce in modo significativo la soglia di accettabilità rispetto alla determina del 2017, che invece consentiva un'analisi più approfondita caso per caso anche per i farmaci destinati a soddisfare un bisogno terapeutico di livello almeno “moderato”. Di conseguenza, il bisogno terapeutico diventa un vero e proprio criterio di eleggibilità ex-ante, molto più restrittivo rispetto al passato, con il rischio di escludere dalla valutazione un numero non trascurabile di pratiche.

Oltre ad un innalzamento della soglia minima richiesta, i criteri stessi di definizione del bisogno terapeutico sono stati resi più stringenti sulla base della nuova definizione di “opzioni terapeutiche”. Ricomprendendo una molteplicità estesa di possibili opzioni il rischio è quello di limitare al massimo le situazioni in cui effettivamente si possa rientrare nel caso particolare di bisogno importante o massimo.

Il bilancio complessivo dell'impatto della revisione dei criteri prodotto da questa specifica modifica rischia quindi di limitare notevolmente il numero di indicazioni che beneficeranno dell'innovatività a meno che il metodo di valutazione per l'assegnazione del livello di giudizio non venga coerentemente adeguato. A titolo di esempio è stata effettuata una sintetica analisi retrospettiva contando le indicazioni che, tra quelle della lista dei farmaci innovativi e/o innovativi condizionati con accesso al fondo al 31 gennaio scorso, rientrerebbero nella selezione di “bisogno terapeutico almeno importante”. Da questa analisi si evince che tale criterio porta ad un significativo restringimento delle indicazioni che avrebbero accesso al fondo (solo il 40% tra quelle ora inserite).

PROPOSTA

Si chiede che venga riconsiderato un livello “almeno moderato” per la valutazione del bisogno terapeutico.

CRITERI AIFA

*I criteri dell'innovatività terapeutica definiti nel presente documento sono applicati **limitatamente a quelle specifiche indicazioni relative a malattie o condizioni patologiche gravi a medio-basso impatto epidemiologico**. L'impatto epidemiologico viene individuato sulla base delle stime di frequenza (prevalenza) della malattia o della condizione patologica. In particolare, la prevalenza si riferisce al **numero dei pazienti potenzialmente trattabili con il medicinale***

nell'indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità. Il requisito dell'innovatività terapeutica non può essere riconosciuto a specialità medicinali utilizzate per il trattamento di malattie con un'elevata prevalenza quali, a titolo esemplificativo e non esaustivo, l'ipertensione arteriosa, l'artrosi, le iperlipidemia, la broncopatia cronica ostruttiva, il diabete mellito, le demenze, etc. Ciò in quanto, in tali indicazioni terapeutiche, non è necessario prevedere un incentivo per l'accesso al medicinale attraverso le risorse del Fondo Farmaci Innovativi, in quanto l'elevato numero dei pazienti potenzialmente eleggibili garantisce di per sé un sufficiente riconoscimento del valore terapeutico del medicinale.

CONSIDERAZIONI

Non è chiaro se effettivamente la prevalenza si riferisca al “numero di pazienti potenzialmente trattabili nella specifica indicazione” oppure se si faccia riferimento in maniera più ampia alle “malattie con un'elevata prevalenza”.

Riteniamo tuttavia che non si possa attribuire il valore dell'innovazione di un farmaco sulla base dell'impatto epidemiologico a maggior ragione se ci riferiamo, come previsto dai criteri, a patologie “gravi”.

Come previsto, il riconoscimento dell'innovatività è frutto di una valutazione multidimensionale fondata sui tre criteri e non può dipendere da quest'ulteriore elemento di selezione ex-ante.

Riteniamo che l'esclusione a priori di una serie di patologie che, per tutti o anche solo alcuni dei pazienti, sono caratterizzate ancora da un bisogno terapeutico insoddisfatto, non sia funzionale a garantire equità di accesso alle cure a tutti i pazienti a prescindere dalla loro numerosità.

Un esempio emblematico è rappresentato dalle gliflozine nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico sintomatico che nel corso del 2023-2024 hanno visto riconosciuta l'innovatività condizionata. Questi farmaci con l'applicazione dei nuovi criteri sarebbero stati non eleggibili a causa del criterio dell'impatto epidemiologico seppur abbiano dimostrato, in particolare [REDACTED] un'efficacia significativa su endpoint hard come la riduzione della mortalità.

Una delle ragioni che dovrebbe essere alla base del sistema di valutazione dell'innovatività è quella di concorrere alla competitività del mercato attraverso un sistema di premialità, che associ dei benefici diretti o indiretti allo sviluppatore dell'innovazione per sostenere i futuri investimenti in ricerca e sviluppo e li indirizzi ad ogni sforzo che porti a risultati importanti e utili per la società.

PROPOSTA

Si propone che venga eliminato il paragrafo indicante l'elenco delle patologie citate a titolo esemplificativo così come il paragrafo che correla il valore terapeutico al numero di pazienti eleggibili. Inoltre, chiediamo che i criteri vengano applicati a tutti i farmaci potenzialmente innovativi, per patologie gravi indipendentemente dall'epidemiologia e che, seppur indicati per una condizione ad alta prevalenza, portano un vantaggio aggiuntivo ad una popolazione di pazienti con bisogno terapeutico ancora insoddisfatto.

CRITERI AIFA

Le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico sono le seguenti:

- 1. Precedente linea di trattamento*
- 2. Medicinale con indicazione terapeutica sovrapponibile*
- 3. Trattamento di confronto nella sperimentazione clinica autorizzata*
- 4. Best standard of care*

CONSIDERAZIONI

Il documento si propone di meglio definire un aspetto cruciale del processo di valutazione, quello delle **opzioni terapeutiche** che in passato ha portato ad un'interpretazione ed applicazione non sempre standardizzata e condivisa, spesso generando incoerenze tra il giudizio dell'azienda e della CTS sia nell'ambito del bisogno terapeutico che del valore terapeutico aggiunto, con conseguenti allungamenti dei tempi valutativi.

Nonostante lo sforzo positivo di definire un perimetro di applicazione delle opzioni terapeutiche, riteniamo che rimanga un margine molto ampio in termini di variabilità ricomprendendo uno spettro di possibili opzioni comprese quelle non farmacologiche e potenzialmente quelle off-label lasciando un livello di incertezza tale da mettere a rischio l'applicabilità del criterio stesso.

PROPOSTA

Si propone di specificare l'esclusione degli usi off-label dal concetto di opzione terapeutica e in particolare nella definizione di best standard of care che al massimo dovrebbe riferirsi a quanto definito all'interno delle Linee Guida Nazionali e/o internazionali. Inoltre si chiede di inserire, anche per lo SoC, il medesimo riferimento alla qualità delle prove.

CRITERI AIFA

Vantaggio Terapeutico Aggiunto e Qualità delle Prove. L'AIFA nella valutazione di tale criterio adotta il metodo GRADE

CONSIDERAZIONI

La scelta del GRADE per dare un'uniformità alla qualità delle evidenze ha rappresentato un punto importante nel processo. Tuttavia, un caso frequente è stato quello della mancata accettazione della richiesta di innovatività piena per i farmaci oncologici con una dimostrazione di differenze rilevanti nella PFS o DFS e un dato non maturo di OS in setting che necessitano di tempistiche di cinque-dieci anni per la dimostrazione del dato. Sulla base dei report di valutazione pubblicati è osservabile come tanto sul valore terapeutico aggiunto quanto sulla qualità delle prove si è spesso prioritizzata la disponibilità di dati di OS ponendo minore attenzione ai parametri di controllo della malattia, alla tollerabilità e alla QoL, favorendo il riconoscimento dell'innovatività solo per quei farmaci sperimentati nelle fasi più avanzate della malattia oncologica, a detrimento delle opzioni terapeutiche indicate nei setting più precoci, la valutazione delle quali si basa tipicamente su endpoint intermedi.



PROPOSTA

Da un lato questi aspetti sembrano essere maggiormente considerati rispetto al passato nell'ambito del vantaggio terapeutico, tuttavia **riteniamo necessario che sia fornita maggiore chiarezza anche rispetto alla qualità delle prove in relazione a quei setting in cui il farmaco ha dimostrato efficacia su endpoint surrogati rilevanti (es. PFS, DFS), con impatto positivo e determinante sulla prognosi pur in assenza di OS poiché non determinabile in tempi ragionevoli (es. in setting precoci di malattia).**

CRITERI AIFA

Qualità delle Prove. La valutazione del criterio della qualità delle prove supporta la consistenza metodologica e la **generalizzabilità** delle evidenze di efficacia e di sicurezza del medicinale. La generalizzabilità dei risultati trasferiti dalla sperimentazione alla pratica clinica è **maggiore quando il piano di ricerca e sviluppo del medicinale è stato disegnato e condotto nel contesto assistenziale sanitario italiano.**

PROPOSTA

Si propone di modificare come segue: "la generalizzabilità dei risultati trasferiti dalla sperimentazione alla pratica clinica è maggiore quando il piano di ricerca e sviluppo del medicinale è stato disegnato **e/o** condotto **anche** nel contesto assistenziale sanitario italiano.

Si chiede di esplicitare che questo elemento possa costituire un elemento premiale aggiuntivo e non essere considerato discriminante o penalizzante nella valutazione della qualità delle evidenze quando, anche per ragioni indipendenti dall'azienda, ciò non sia avvenuto.

CRITERI AIFA

Gestione degli agenti antinfettivi.

I criteri di accesso all'elenco che individua i medicinali rimborsati nell'ambito del Fondo Farmaci Innovativi, sono i seguenti e devono essere tutti contemporaneamente soddisfatti:

- medicinale inserito nella lista AWARE e classificato come «reserve» o attivo su patogeni contenuti nella lista OMS;
- limitatamente al trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti;
- medicinale soggetto a copertura brevettuale e/o a protezione normativa dei dati.

PROPOSTA

Come riportato nel [WHO BPPL](#), l'inclusione di una serie di patogeni all'interno della lista ne sottolinea il loro impatto globale in termini di burden, nonché le problematiche relative alla trasmissibilità, alla curabilità e alle opzioni di prevenzione, specialmente a causa della loro antibiotico-resistenza. A questo proposito riteniamo fondamentale che siano immediatamente ricompresi all'interno del Fondo Farmaci Innovativi anche quei medicinali indicati nella profilassi (es. anticorpi monoclonali) nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco in questione. Si propone pertanto di riformulare come segue parte dei criteri di inclusione ed esclusione:

Criteri di inclusione:

- medicinale inserito nella lista AWARE e classificato come «reserve» o attivo **come terapia o profilassi** di patogeni contenuti nella lista OMS;
- limitatamente alla **terapia o profilassi** di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti;

Criteri di esclusione:

- medicinale non utilizzato nel **trattamento o profilassi** di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti.

Poiché non esplicitato, si richiede che tutti e tre i benefici legati al riconoscimento dell'innovatività vengano ugualmente applicati anche alle indicazioni rimborsate nell'ambito del Fondo Farmaci Innovativi di medicinali a base di principio attivo classificato come «reserve» dall'OMS ovvero attivo nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco «Bacterial Priority Pathogens List» dell'OMS, cosiddetti «listed», utilizzati in qualità di agenti anti-infettivi per infezioni da germi multiresistenti.

CRITERI AIFA

Al termine del percorso, la CSE esprime il parere di competenza nel quale saranno riportate le valutazioni relative a ciascuno dei tre criteri considerati.

PROPOSTA

Si propone di mantenere come da determina AIFA 1535/2017 che “la relazione sarà comunicata al richiedente, **che potrà presentare controdeduzioni entro 10 giorni dalla comunicazione.**”

Tabella 1. Farmaci inseriti nel Fondo dei Farmaci innovativi al 31 gennaio 2025

Farmaco	Principio attivo	Bisogno terapeutico	Valore Terapeutico Aggiunto	Qualità delle prove
---------	------------------	---------------------	-----------------------------	---------------------

BAVENCIO	avelumab	Moderato	Importante	Moderato
BLINCYTO	blinatumomab	Moderato	Importante	Moderato
BYLVAY	odevixibat	Importante	Moderato	Moderato
DARZALEX	daratumumab	Importante	Moderato	Moderato
ENERTHU	trastuzumab deruxtecan	Moderato	Importante	Alto
ENERTHU	trastuzumab deruxtecan	Moderato	Importante	Alto
EQUINGAM	immunoglobuline equine anti-linfociti T umani (eATG)	Moderato	Importante	Bassa
IMCIVREE	setmelanotide	Importante	Importante	Molto Bassa
IMCIVREE	setmelanotide	Importante	Importante	Bassa
KAFTRIO	ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor	Moderato	Importante	Bassa
KALYDECO	ivacaftor	Moderato	Importante	Bassa
KEYTRUDA	pembrolizumab	Moderato	Importante	Alta
KEYTRUDA	pembrolizumab	Moderato	Importante	Alta
LIBMELDY	atidarsagene autotemcel	Importante	Importante	Molto Bassa
OPDIVO	nivolumab	Moderato	Importante	Alta
OXLUMO	lumasiran	Importante	Moderato	Moderato
QINLOCK	ripretinib	Importante	Importante	Alta
SOLIRIS	eculizumab	Moderato	Importante	Moderato
TAGRISSO	osimertinib	Moderato	Importante	Moderato
TECARTUS	Cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19	Importante	Importante	Molto Bassa
TECENTRIQ	atezolizumab	Importante	Importante	Alta
TRODELVY	sacituzumab govitecan	Importante	Importante	Moderato
UPSTAZA	eladocagene exuparvovec	Massimo	Moderato	Moderato
VENCLYXTO	venetoclax	Moderato	Importante	Alta
VOXZOGO	vosoritide	Moderato	Moderato	Alta
XENPOZYME	olipudase alfa	Massimo	Moderato	Bassa
YERVOY	ipilimumab	Moderato	Importante	Alta
YESCARTA	axicabtagene ciloleucel	Moderato	Importante	Moderato
ABECMA	idecabtagene vicleucel	Moderato	Moderato	Bassa
CABOMETYX	cabozantinib	Importante	Moderato	Moderata
DUPIXENT	dupilumab	Importante	Moderato	Moderata
EVKEEZA	evinacumab	Importante	Moderato	Moderata
KEYTRUDA	pembrolizumab	Moderato	Moderato	Moderata
KEYTRUDA	pembrolizumab	Moderato	Moderato	Moderata
KEYTRUDA	pembrolizumab	Moderato	Moderato	Moderata
LENVIMA	lenvatinib	Moderato	Moderato	Moderata
LYNPARZA	olaparib	Moderato	Moderato	Moderata
OPDIVO	nivolumab	Moderato	Moderato	Moderata
PADCEV	enfortumab vedotin	Moderato	Moderato	Alta
ROCTAVIAN	Valoctocogene roxaparvovec	Moderato	Moderato	Bassa
SPEVIGO	Spesolimab	Importante	Moderato	Moderato
SPEXOTRANS+FINLEE	trametinib+ dabrafenib	Importante	Moderato	Bassa
TECARTUS	Cellule CD3 + autologhe trasdotte anti-CD19	Moderato	Moderato	Bassa
TECENTRIQ	atezolizumab	Moderato	Moderato	Moderato
VYVGART	efgartigimod	Moderato	Moderato	Moderato