

CONSULTAZIONE PUBBLICA

CRITERI DI VALUTAZIONE PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA E SULLA GESTIONE DEGLI AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESISTENTI

ABSTRACT

In risposta alla consultazione pubblica promossa dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sul documento "Criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti", il presente contributo avanza una serie di osservazioni proposte.

Si evidenzia anzitutto l'importanza di adottare una concezione ampia e multidimensionale di innovatività, che includa non solo l'efficacia clinica, ma anche l'impatto sulla qualità della vita, le preferenze dei pazienti, la sostenibilità economica e organizzativa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in linea con il *value-framework* già sviluppato da AIFA.

Una delle principali criticità individuate riguarda l'utilizzo del criterio epidemiologico per limitare l'accesso al riconoscimento dell'innovatività alle sole patologie a medio-bassa prevalenza. Si ritiene che tale impostazione rischi di escludere terapie ad alto valore clinico per condizioni ad alta prevalenza e significativo impatto, introducendo potenziali disuguaglianze nell'accesso. Si raccomanda di definire con maggiore precisione il concetto di prevalenza, distinguendo tra malattia e indicazione terapeutica, e di chiarire le fonti e le soglie epidemiologiche di riferimento.

In merito ai criteri di valutazione, si segnala la parziale sovrapposizione tra bisogno terapeutico e vantaggio terapeutico aggiunto, che potrebbe portare a una sottostima dell'innovatività in contesti con opzioni terapeutiche già disponibili.

Un ulteriore elemento di attenzione riguarda il ruolo ancora marginale assegnato alla qualità della vita (HRQoL), spesso considerata solo in relazione a patologie rare. Si propone di valorizzare sistematicamente la HRQoL anche in ambiti a prevalenza maggiore e di promuovere l'impiego di strumenti validati per la sua misurazione, evitando approcci parziali o riduttivi.

Infine, si auspica un maggiore allineamento del documento con il nuovo Regolamento europeo sull'HTA (Reg. UE 2021/2282), in particolare per quanto riguarda la valutazione comparativa delle evidenze e la classificazione dei benefici clinici.

In risposta alla consultazione pubblica promossa dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sul documento "Criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antifettivi per infezioni da germi multiresistenti", ai sensi dell'art. 1, comma 285, della Legge 30 dicembre 2024, n. 207, si presentano le seguenti osservazioni:

1. Concetto di innovatività e sostenibilità per il SSN

Il documento AIFA apre con una definizione ampia e condivisibile dell'innovatività terapeutica, che include elementi quali la tecnologia di produzione, il meccanismo d'azione, la somministrazione, l'efficacia e sicurezza clinica, la qualità della vita e le implicazioni sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria. Tuttavia, si evidenzia l'assenza di altre dimensioni di valore già esplicitamente citati da AIFA nel proprio value-framework (*value flower*). A nostro avviso, l'innovatività deve essere considerata come un concetto ampio, che comprende non solo gli effetti clinici, ma anche le ricadute a largo spettro sul sistema. Riteniamo infatti che, in un contesto di risorse limitate, fatta eccezione per alcuni casi specifici (es. terapie avanzate per condizioni ultra-rare), non si possa considerare innovativo un farmaco che migliori gli esiti clinici a fronte di un elevato costo, senza prevedere ricadute positive sui costi netti, sulla qualità della vita, sulle preferenze del paziente, ecc.

2. Impatto epidemiologico

Il documento stabilisce che i criteri di innovatività si applicano a malattie o condizioni patologiche gravi a medio-basso impatto epidemiologico, escludendo quelle ad alta prevalenza. Questa impostazione introduce una serie di criticità:

- a. **Rischio di esclusione di innovazioni rilevanti e ambiguità nel criterio epidemiologico:** Limitare l'accesso al riconoscimento dell'innovatività sulla base di un criterio epidemiologico formulato in modo qualitativo e privo di una soglia esplicita si ritiene possa comportare il rischio concreto di escludere farmaci potenzialmente rivoluzionari destinati a patologie ad alta prevalenza, come demenze, Parkinson, diabete o obesità. L'adozione di un criterio non chiaramente giustificato potrebbe impedire il riconoscimento dell'innovatività anche a terapie capaci di determinare una discontinuità clinica significativa, come un farmaco in grado di arrestare la progressione dell'Alzheimer o di ripristinare le funzionalità compromesse nei pazienti affetti da Parkinson. Un'esclusione di questo tipo non solo limiterebbe l'accesso dei pazienti a trattamenti ad alto impatto, ma ridurrebbe anche le potenziali ricadute positive in termini di spillover scientifico. Definire in modo qualitativo come "medio-basso" l'impatto epidemiologico è rischioso e comporta diverse conseguenze. Manca, infatti, la determinazione quantitativa di un valore-soglia che consenta di distinguere una condizione ad alto impatto da una a medio o basso impatto epidemiologico. Sarebbe opportuno introdurre parametri di riferimento, ad esempio adottando la soglia di rarità definita dal Regolamento (CE) n. 141/2000 (prevalenza inferiore a 5 persone ogni 10.000 abitanti). In tal caso, tuttavia, si tratterebbe di un fondo destinato alle malattie rare e non all'innovatività in senso ampio, con un cambiamento sostanziale di finalità. Si ritiene quindi opportuno rendere coerente la finalità del fondo con la sua descrizione.
- b. **Finalità del Fondo:** Nel documento si afferma che, per le patologie ad alta prevalenza, non sarebbe necessario prevedere un "incentivo" specifico all'accesso, poiché l'elevato numero di pazienti garantirebbe di per sé un sufficiente riconoscimento del valore terapeutico del medicinale.

Tuttavia, non si considera il rischio concreto che, in presenza di un impatto finanziario rilevante, l'introduzione di farmaci ad alto valore terapeutico possa incontrare barriere a livello regionale o locale, specialmente in assenza di un supporto finanziario centralizzato. Tale rischio è particolarmente elevato nelle aree terapeutiche ad alta prevalenza, ma caratterizzate da uno scarso sviluppo tecnologico negli ultimi 10–15 anni (come dislipidemie, ipertensione, diabete o Parkinson), oppure in presenza di condizioni ad alta prevalenza precedentemente non trattate con farmaci, come l'obesità.

Nel contempo è opportuno sottolineare che il Fondo non deve essere inteso esclusivamente come leva per facilitare l'accesso a livello regionale. Esso rappresenta anche uno strumento strategico per incentivare gli investimenti in ricerca e sviluppo, in particolare nel caso di terapie *breakthrough*. È noto che le Regioni possono essere propense a introdurre farmaci con alto valore terapeutico in aree ad elevato *unmet medical need* anche in assenza del requisito formale di innovatività. Tuttavia, la disponibilità del Fondo rafforza il segnale di priorità nazionale e contribuisce a ridurre le disomogeneità di accesso, oltre a fornire un chiaro incentivo allo sviluppo di innovazioni ad alto impatto in aree cliniche spesso trascurate.

- c. **Distinzione tra malattia rara e indicazione rara:** si suggerisce di chiarire se il criterio epidemiologico si applichi alla patologia nel suo complesso o alla singola indicazione terapeutica. In molte aree cliniche, come l'oncologia, vi sono indicazioni potenzialmente rare all'interno di malattie ad alta prevalenza. Ad esempio, il tumore al polmone non è una patologia rara, ma alcuni farmaci sono indicati per sottogruppi di pazienti definiti da specifiche combinazioni di profili istologici e mutazionali, con una prevalenza potenzialmente inferiore a una soglia da definire. È quindi fondamentale che il criterio di prevalenza tenga conto della popolazione effettivamente eleggibile al trattamento e non della totalità dei pazienti affetti dalla patologia di riferimento. Inoltre, occorre specificare chiaramente le fonti epidemiologiche da considerare valide per la stima della prevalenza, privilegiando fonti attendibili, riferite al contesto italiano e basate su dati *real-world*. Dato che per molte indicazioni complesse queste informazioni possono non essere direttamente disponibili, si ritiene necessario che il processo preveda e renda esplicite le metodologie inerenti alla verifica della soglia epidemiologica.

3. Criteri di valutazione

I criteri di bisogno terapeutico e vantaggio terapeutico aggiunto appaiono sovrapponibili, pur essendo trattati come distinti. Ciò può generare criticità, ad esempio nel caso di una nuova terapia per l'artrite reumatoide, patologia con molte opzioni efficaci: il bisogno terapeutico potrebbe risultare basso, anche a fronte di un'innovazione radicale. Se la nuova terapia, ad esempio una terapia genica, eliminasse completamente l'infiammazione con una sola somministrazione, sarebbe opportuno riconsiderare il bisogno terapeutico alla luce del vantaggio terapeutico. In altri termini, concettualmente, il bisogno terapeutico è, almeno in parte, proporzionale al vantaggio terapeutico aggiunto, quando quest'ultimo è elevato. Non vale però il contrario: è facilmente immaginabile il caso di un bisogno terapeutico molto elevato associato a un modesto vantaggio terapeutico aggiunto.

Nel livello massimo si fa riferimento alla "guarigione" come criterio esplicito. Tuttavia, la definizione di guarigione varia significativamente tra aree terapeutiche. In oncologia, ad esempio, non esiste una definizione univoca di guarigione. Si suggerisce di precisare la definizione di guarigione adottata.

4. Qualità della vita e dimensioni del valore nella valutazione dell'innovatività

Accogliamo con favore il riconoscimento della qualità della vita (HRQoL) come elemento di rilievo nell'ambito della valutazione dell'innovatività terapeutica. Tuttavia, l'attuale impostazione del documento AIFA potrebbe beneficiare di un maggiore chiarimento e approfondimento riguardo all'effettiva integrazione della HRQoL nel processo valutativo.

In primo luogo, il riferimento alla qualità della vita sembra circoscritto, tanto nei contenuti quanto negli esempi riportati, alle sole condizioni patologiche rare e ultra-rare. Questo approccio appare riduttivo, dal momento che la HRQoL rappresenta spesso l'elemento chiave per determinare il vantaggio terapeutico di un trattamento rispetto al suo comparatore anche in aree terapeutiche ad alta o media prevalenza, come ad esempio l'oncologia, la reumatologia o le patologie croniche ad alto impatto sociale. Limitare la rilevanza della HRQoL alle malattie rare può essere percepito come un segnale di disinvestimento rispetto a una visione ampia e moderna del valore del farmaco, che AIFA stessa ha già riconosciuto nel proprio value-framework ("value flower").

Inoltre, pur riconoscendo che la HRQoL è tecnicamente inclusa nel calcolo dei QALY e dunque formalmente parte integrante delle valutazioni AIFA, il documento sembra riflettere un orientamento ancora fortemente centrato su esiti clinici da trial, assegnando gli aspetti relativi alla qualità della vita un ruolo secondario e in gran parte ancillare. La trattazione appare sbilanciata, con un'enfasi prevalente su alcune dimensioni funzionali, come la capacità di movimento e la cura della persona, e, solo nei contesti ultra-rari, su ulteriori domini quali il dolore e la capacità di svolgere le attività abituali o lavorative.

Tale selettività rischia di indurre a un utilizzo parziale o non appropriato dei questionari patient-reported, favorendo la tendenza a isolare singoli item all'interno di questionari più ampi. Questa prassi potrebbe compromettere la validità della valutazione, a seconda della struttura, della metodologia di validazione e dello scoring dello strumento utilizzato. Raccomandiamo quindi di fare esplicito riferimento all'impiego di strumenti validati per la misurazione della qualità della vita (ad esempio l'EQ-5D o strumenti analoghi), considerando tutte le dimensioni contemplate da tali strumenti e non solo quelle maggiormente visibili o comunemente associate alla disabilità fisica.

Il cambio terminologico da "valore terapeutico aggiunto" a "vantaggio terapeutico aggiunto" sembra restringere il campo semantico e valutativo dell'innovatività. Riteniamo che ciò rischi di compromettere una valutazione articolata e multi-dimensionale del valore delle innovazioni terapeutiche. In un contesto di risorse limitate, e fatta salva la necessaria eccezionalità per terapie avanzate in condizioni ultra-rare, è difficile considerare realmente innovativo un trattamento che produca un miglioramento clinico ad alto costo senza alcuna ricaduta positiva su HRQoL, costi netti, organizzazione dell'assistenza o accettabilità da parte dei pazienti. Al contrario, sarebbe opportuno riconoscere come innovativi anche quei farmaci che, pur senza un impatto clinico rivoluzionario, determinano un cambiamento sostanziale nelle modalità di trattamento, rendendolo più sostenibile per il Servizio Sanitario Nazionale (es. riduzione delle ospedalizzazioni, minor impiego di personale sanitario, minore necessità di monitoraggio) o più accettabile per il paziente (es. terapie orali anziché infusioni ospedaliere).

5. Criteri di valutazione dell'innovatività terapeutica e applicazione del regolamento HTA

Accogliamo con interesse l'aggiornamento dei criteri per il riconoscimento dell'innovatività terapeutica proposto da AIFA, che si pone l'obiettivo di allineare i processi valutativi nazionali a un contesto regolatorio in evoluzione. Tuttavia, riteniamo utile proporre alcune riflessioni rispetto all'effettiva e potenziale integrazione con quanto previsto dal nuovo regolamento europeo sull'HTA.

Il documento prevede che il vantaggio terapeutico aggiunto sia determinato attraverso un confronto diretto o un confronto indiretto statisticamente robusto. In tale contesto, è importante chiarire chi debba fornire le evidenze di confronto indiretto (es. network meta-analysis): l'Agenzia o l'azienda proponente? Inoltre, la transizione al Regolamento HTA europeo (Reg. UE 2021/2282) prevede l'obbligo di valutazione comparativa clinica per molte nuove tecnologie a partire dal 2025, ma nella pratica gran parte dei farmaci non sarà interessata da tali procedure prima del 2030. Un eventuale allineamento precoce ai principi metodologici del Regolamento, anche nel contesto dell'innovatività, potrebbe ridurre duplicazioni nella produzione di evidenze e favorire una maggiore armonizzazione nei criteri di valutazione clinica.

In generale, si segnala l'opportunità di integrare più esplicitamente nel documento i riferimenti al Regolamento europeo sull'HTA, non solo per quanto riguarda la valutazione comparativa, ma anche per ciò che concerne la definizione e classificazione delle evidenze cliniche. Un maggiore allineamento ai principi europei potrebbe favorire sinergie valutative, ridurre gli oneri informativi duplicati per le aziende e contribuire a una maggiore coerenza nei processi decisionali a livello UE, in particolare per i prodotti che saranno oggetto di valutazione congiunta nei prossimi anni.

6. *Terapie digitali*

Rispetto alla specifica indicazione terapeutica del medicinale in valutazione, le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico includono le "terapie digitali". Si suggerisce di chiarire l'intenzione nell'uso di questa terminologia, onde evitare dubbi interpretativi, in coerenza con il quadro regolatorio vigente (il Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici, ad esempio, fa riferimento a "Medical Device Software (MDSW)).