

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

Sebbene la Legge di Bilancio 2025 - Legge 30 dicembre 2024, n. 207, sembrasse ampliare l'accesso ai fondi innovativi, poichè definisce *“l'innovatività di un farmaco è valutata sulla base della tecnologia di produzione del suo principio attivo, del suo meccanismo d'azione, della modalità della sua somministrazione al paziente, della sua efficacia clinica e sicurezza, dei suoi effetti sulla qualità della vita nonché delle sue implicazioni sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria”* (Art. 1, comma 281), i nuovi criteri definiti da Codesta Spettabile Agenzia, sembra al contrario, che ne riducano l'accesso. Gli stessi **non prendono affatto in considerazione alcuni aspetti rilevanti** come, la **tecnologia di produzione del suo principio attivo, meccanismo d'azione, modalità della sua somministrazione al paziente, implicazioni sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria**, di fatto la posizione dell'Agenzia sembra non tenere conto della gerarchia delle fonti normative succitate.

Un ulteriore aspetto chiave dei nuovi criteri, che ne limita l'accesso, è **l'introduzione di una soglia correlata alla prevalenza**, *“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”*, tale aspetto risulta essere **discriminatorio**, poichè “d'ufficio” esclude patologie la cui gravità non può non essere valutata a fronte di una nuova tecnologia o nuovo meccanismo d'azione che potrebbe determinare un reale beneficio in termini di miglioramento significativo della qualità di vita. **Dunque farmaci che potrebbero eradicare o modificare in maniera significativa il decorso di malattia ad alta prevalenza rischiano di essere esclusi dal fondo, seppur di valore ed innovativi, a causa dell'impatto economico**

Il concetto di innovatività non dovrebbe essere correlato all'epidemiologia di una patologia, ma a criteri scientifici relativi al beneficio per i pazienti e al bisogno di salute non soddisfatto. Tale soglia sposta l'attenzione sul contenimento della spesa più che sul riconoscimento del valore e dell'innovazione, penalizzando quei farmaci che avrebbero bisogno del supporto finanziario per una migliore gestione economica della patologia.

**I nuovi criteri limitano l'innovatività** *“ad un bisogno terapeutico almeno “Importante” nonché in presenza di un livello di vantaggio terapeutico aggiunto e di una qualità delle prove almeno “Moderato”*”, e questo oggi implicherebbe che solo il 24% (11/46) dei farmaci innovativi al 31 dicembre 2024 (pieni e potenziali) potrebbe accedere al fondo. Analizzando i soli farmaci con bisogno terapeutico inferiore ad *“importante”* tra i farmaci con innovatività piena solo 12 su 28 accederebbero al fondo, e solo 18 su 46 della totalità dei farmaci innovativi (pieni+potenziali).

In considerazione alle opzioni terapeutiche potenzialmente valutabili queste, dovrebbero tenere conto della stessa indicazione terapeutica e della stessa popolazione di riferimento oggetto di valutazione, in quanto ogni altro confronto rischierebbe di essere inappropriato, poichè confronterebbe medicinali autorizzati in diverse indicazioni terapeutiche, in popolazioni di pazienti con diverse caratteristiche al basale e diversi end-point misurati.

La proposta dei nuovi criteri, considerando tra le opzioni terapeutiche valutabili le “*precedenti linee di trattamento*” e lo “*Best Standard of Care*”, rischia nuovamente di promuovere il confronto inappropriato tra medicinali mancando di riconoscere il beneficio introdotto nella popolazione e nella linea di trattamento in oggetto. Il criterio, così come riportato rischia di non tener conto dei progressi scientifici in termini di medicina di precisione come risorsa per l'SSN.

Inoltre, considerando che l'Agenzia Italiana del Farmaco è *l'ente pubblico nazionale che regola i farmaci a uso umano in Italia nonché autorità regolatoria competente limitatamente ai medicinali per uso umano, che **governa la spesa farmaceutica*** si ritiene che l'Agenzia operi fuori dalla propria area di competenza effettuando una valutazione del Bisogno Terapeutico e del Vantaggio Terapeutico Aggiunto basata su *trattamenti chirurgici, dispositivi medici, terapie digitali* etc .. , nello specifico si richiama che i dispositivi medici sono soggetti a requisiti regolatori in alcuni casi profondamente differenti da quelli dei medicinali, rendendoli di fatto non comparabili.

I nuovi criteri riconoscono la limitazione della Qualità delle prove nel caso di malattie rare ed ultra-rare, tenendo conto della *oggettiva difficoltà nel disegnare un piano di sviluppo del medicinale, che contempli la progettazione di studi sperimentali di tipo comparativo o con un adeguato reclutamento dei pazienti, valutando l'innovatività anche in presenza di una qualità delle prove “Bassa”o “Molto bassa”*. Tale approccio non trova riscontro nella valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto per farmaci rari ed ultra-rari, legando tale dimensione alla qualità di prove senza ipotizzare una più ampia scala di valutazione dovuta alla limitatezza dei dati.

Di seguito sono riportati dei commenti relativi a specifici passaggi del documento pubblicato.

DOCUMENTO AIFA	COMMENTO
L'innovatività di un farmaco è valutata sulla base della <b>tecnologia di produzione del suo principio attivo, del suo meccanismo d'azione, della modalità della sua somministrazione al paziente, della sua efficacia clinica e sicurezza, dei suoi effetti sulla qualità della vita nonché delle sue implicazioni sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria.</b>	La determina ribadisce quanto scritto nella Legge di Bilancio: tecnologia di produzione, meccanismo di azione, modalità di somministrazione che non necessariamente sono caratteristiche di innovazione senza l'efficacia clinica e la sicurezza, ma non ne tiene conto nella definizione dei criteri
L'impatto epidemiologico viene individuato sulla base delle stime di frequenza (prevalenza) malattia o della condizione patologica. In particolare, <b>la prevalenza si riferisce al numero dei pazienti potenzialmente trattabili con il medicinale nell'indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità.</b>	Potrebbe essere utile esplicitare che la prevalenza si riferisce alla popolazione corrispondente all'indicazione autorizzata EMA per la nuova indicazione oggetto dell'istanza di valutazione dell'innovatività, per cui non è sempre disponibile il dato epidemiologico. L'introduzione dei nuovi criteri di innovatività, con la soglia di prevalenza come requisito di accesso al fondo, sposta il focus più sulla sostenibilità economica che sulla valorizzazione dell'innovazione. Di conseguenza, farmaci che potrebbero eradicare malattie ad alta prevalenza rischiano di rimanere esclusi dal fondo, non perché manchino di valore terapeutico, ma perché la loro diffusione li rende troppo onerosi per

	<p>il SSN. Ciò finisce per penalizzare proprio quei farmaci che avrebbero maggiore necessità di un supporto finanziario. I farmaci innovativi per malattie ad alta prevalenza, infatti, comportano un budget impact significativo per il Servizio Sanitario Nazionale e avrebbero bisogno di strumenti di finanziamento adeguati a garantire l'accesso ai pazienti.</p> <p>Riteniamo che il concetto di innovatività debba essere svincolato dal dato di prevalenza, ma collegato al concetto di gravità della patologia come definito. Tale concetto si applica anche a patologie a prevalenza più alta ma che nel contempo presentano un elevato unmet medical need, impattano pesantemente la qualità di vita dei pazienti e dei caregiver, hanno una progressione ingravescente e un impatto sociale significativo e per le quali l'introduzione di innovazione farmacologica potrebbe avere un impatto significativo.</p>
<p><b>Malattie con elevata prevalenza:</b> Il requisito dell'innovatività terapeutica <b>non può essere riconosciuto</b> a specialità medicinali utilizzate per il trattamento <b>di malattie con un'elevata prevalenza</b> 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, <b>in quanto l'elevato numero dei pazienti potenzialmente eleggibili garantisce di per sé un sufficiente riconoscimento del valore terapeutico del medicinale</b></p>	<p>L'introduzione di un <b>limite epidemiologico</b> per il riconoscimento dell'innovatività crea una barriera per i farmaci destinati a indicazioni con un <b>numero elevato di pazienti</b>, anche quando soddisfano i criteri clinici di innovatività. Nella versione precedente dei criteri di innovatività, <b>non esisteva una restrizione basata sulla prevalenza</b>. Questo cambiamento segna quindi una netta differenza, spostando il focus dal riconoscimento del <b>valore terapeutico</b> a quello del controllo dell'impatto <b>economico diversamente da quanto richiesto all'Agenzia nel testo della legge di Bilancio 2025</b>.</p> <p>Tale aspetto risulta essere <b>discriminatorio</b>, poichè "d'ufficio" esclude patologie la cui gravità non può non essere valutata a fronte di una nuova tecnologia o nuovo meccanismo d'azione che potrebbe determinare un reale beneficio in termini di miglioramento significativo della qualità di vita.</p> <p>Il concetto di innovatività dovrebbe essere scollegato dal dato epidemiologico ma dovrebbe essere legato all'unmet medical need allineato alla definizione di patologia grave, al beneficio apportato e alla tecnologia introdotta.</p> <p>La lista include le demenze, per le quali il bisogno terapeutico è massimo, non si comprende perchè un farmaco per il trattamento delle demenze non dovrebbe avere il diritto di istanza di innovatività. E come le demenze, esistono una serie di patologie che pur avendo una epidemiologia ampia, rispondono ai criteri di gravità definiti e presentano un elevato unmet medical need. Dovrebbero essere previste valutazioni caso per caso nel caso in cui dovesse arrivare una</p>

	tecnologia dirompente con impatto significativo sulla gestione o decorso patologico o sulla qualità di vita dei pazienti e/o dei caregiver.
<p><b>BISOGNO TERAPEUTICO</b></p> <p>AIFA definisce in modo dettagliato le categorie di <b>farmaci comparatori da considerare nella valutazione dell'innovatività</b>, includendo trattamenti di linee precedenti, farmaci con indicazioni sovrapponibili, terapie utilizzate negli studi clinici e il best standard of care. Le opzioni terapeutiche 1) e 4) non si ritengono applicabili.</p> <p><b>Il bisogno terapeutico va definito in base all'indicazione terapeutica oggetto di valutazione, ai trattamenti disponibili nella specifica linea di terapia e alla popolazione target di riferimento.</b></p> <p>Il nuovo criterio per il <b>bisogno terapeutico moderato</b> è più <b>restrittivo</b> rispetto al precedente. Oggi, i farmaci con piena innovatività con un bisogno terapeutico inferiore a "importante" sono 16 su 28, quindi circa il 60% dei trattamenti non accedrebbe al Fondo, Fondo che fino ad oggi ha mostrato di essere abbondantemente capiente (nel 2024 circa 500 milioni di € sono stati inutilizzate).</p> <p>Nel bisogno terapeutico dovrebbero essere considerate variabili più ampie che includano l'impatto sociale diretto e indiretto e sul caregiver, come citato nel Art. 1 comma 281 della LdB 2025, che definisce l'innovatività anche sulla base dell'effetto che ha sulla Qualità di Vita e sulle implicazioni sull'assistenza sanitaria.</p> <p>Inoltre, considerando che l'Agenzia Italiana del Farmaco è <i>l'ente pubblico nazionale che regola i farmaci a uso umano in Italia nonché autorità regolatoria competente limitatamente ai medicinali per uso umano, che governa la spesa farmaceutica</i> si ritiene che l'Agenzia operi fuori dalla propria area di competenza effettuando una valutazione del Bisogno Terapeutico e del Vantaggio Terapeutico Aggiunto basata su <i>trattamenti chirurgici, dispositivi medici, terapie digitali</i> etc .. , nello specifico si richiama che i dispositivi medici sono soggetti a requisiti regolatori in alcuni casi profondamente differenti da quelli dei medicinali, rendendoli di fatto non comparabili.</p>	
<p><u>Precedente linea di trattamento</u>: si definisce precedente linea di trattamento di un medicinale in valutazione, ogni <b>trattamento farmacologico o chirurgico</b> che è prescrivibile a pazienti in una fase di malattia immediatamente antecedente a quella per la quale si definisce il suo place in therapy.</p>	<p>Opzione terapeutica non valutabile .</p> <p>Considerare la/e precedente/i linea/linee di trattamento non è sempre appropriato in quanto, soprattutto nelle linee più avanzate (3°, 4°, etc.) il paziente è stato già pluritrattato, spesso con la stessa tipologia di trattamento farmacologico [REDACTED] e che spesso si tratta di approcci terapeutici subottimali dovuti alla mancanza di alternative specifiche e studiate nella linea di trattamento e nel profilo di pazienti in oggetto. Questo andrebbe ad inficiare e ad abbassare la valutazione del bisogno terapeutico invece di riconoscere il più alto unmet medical need nel caso di linee più avanzate, dove è maggiormente espresso. Non si ritiene possibile un confronto per medicinali che hanno indicazioni terapeutiche differenti, popolazione target differente.</p>
<p><u>Best standard of care</u>: ogni altro <b>trattamento farmacologico, chirurgico o una combinazione variabile di trattamenti, compresi eventuali dispositivi medici o terapie digitali</b>, che costituiscono il migliore trattamento disponibile nei percorsi terapeutici assistenziali.</p>	<p>Opzione terapeutica non valutabile.</p> <p>Questa categoria è particolarmente rilevante perché comprende anche trattamenti off-label, riconoscendo il loro ruolo nella pratica clinica. Risulta inadeguato un confronto con un farmaco in uso off-label, poichè da un lato la valutazione dell'innovatività richiede criteri più stringenti in termini di valore terapeutico aggiunto e della qualità dei</p>

	<p>dati e dall'altro ipotizza il confronto con un farmaco che non ha dati a sostegno dell'uso nell'indicazione terapeutica oggetto della valutazione.</p> <p>Risulta inadeguato il confronto con trattamento chirurgico, dispositivi medici o terapie digitali, rappresentando che in caso dei dispositivi medici, questi ultimi prevedono modalità di autorizzazione profondamente differenti da quelle utilizzate per i farmaci e rispondono a requisiti regolatori in alcuni casi profondamente diversi che rendono le succitate categorie non comparabili.</p>
<p><b>VANTAGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO</b></p> <p>Il criterio del vantaggio terapeutico aggiunto non solo misura il beneficio del farmaco rispetto alle alternative, ma richiede che questo sia statisticamente significativo e supportato da dati solidi. Questo criterio è strettamente legato alla qualità delle prove e alla validità degli endpoint, il che potrebbe penalizzare le indicazioni che non dispongono di endpoint standardizzati. Questo implica che non verranno esaminati solo i risultati, ma anche la solidità metodologica degli endpoint stessi, rendendo la valutazione più rigorosa. Nel caso di patologie rare o ultra-rare o condizioni per le quali non esiste uno standard-of-care pre-definito, il vantaggio terapeutico aggiunto e la qualità delle prove dovrebbero prevedere una categoria che tenga in considerazione gli aspetti di cui sopra e che veda la complementarietà delle due valutazioni. La valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto per farmaci rari ed ultra-rari dovrebbe prevedere una più ampia scala di valutazione dovuta alla limitatezza dei dati, allineando la valutazione alla scala della "Qualità delle Prove".</p> <p>Risulta inadeguato il confronto con trattamento chirurgico, dispositivi medici o terapie digitali, rappresentando che in caso dei dispositivi medici, questi ultimi prevedono modalità di autorizzazione profondamente differenti da quelle utilizzate per i farmaci e rispondono a requisiti regolatori in alcuni casi profondamente diversi che rendono le succitate categorie non comparabili.</p> <p>Si propone di rivedere la descrizione della scala di valutazione sostituendo: "scarso" con "basso", e "Non valutabile" con "Non quantificabile".</p>	
<p>La sussistenza della connotazione di <b>"alternativa terapeutica"</b> si basa sul presupposto che il medico, di fronte ad uno dato paziente, potrebbe scegliere <b>indistintamente</b> tra l'impiego del medicinale oggetto di valutazione o l'alternativa terapeutica</p>	<p>Si ritiene necessario definire come alternativa terapeutica il trattamento farmacologico con la stessa indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata dall'SSN, che condivide la stessa linea di terapia e popolazione di riferimento</p>
<p><b>PROCEDURA DI ATTRIBUZIONE DEL REQUISITO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA</b></p> <p>AIFA introduce una valutazione più oggettiva e strutturata per la designazione dell'innovatività, richiedendo un bisogno terapeutico almeno "Importante", un vantaggio terapeutico aggiunto e una qualità delle prove almeno "Moderato". Questo rappresenta un criterio più stringente rispetto alla prassi degli ultimi anni, considerando che oltre la metà delle indicazioni con innovatività piena (<b>16 su 28</b>) aveva un bisogno terapeutico inferiore a "Importante".</p> <p>Per i farmaci destinati a malattie rare e ultra-rare, viene prevista una maggiore flessibilità, permettendo il riconoscimento dell'innovatività anche con una qualità delle prove "Bassa" o "Molto bassa" ma non allineando la valutazione del Vantaggio Terapeutico Aggiunto alla valutazione della qualità delle prove</p>	
<p>L'innovatività terapeutica è riconosciuta in presenza di un livello del <b>bisogno terapeutico almeno "Importante"</b> nonché in presenza di un</p>	<p>Si ritiene opportuno ripristinare la valutazione caso per caso, infatti la valutazione del bisogno terapeutico <i>"moderato"</i> darebbe l'opportunità</p>

<p>livello di vantaggio terapeutico aggiunto e di una qualità delle prove almeno “Moderato”.</p>	<p>del riconoscimento dell'innovatività ai farmaci che oggi sono innovativi e che domani non accederebbero più al riconoscimento di innovatività. Su un totale di 46 farmaci attualmente innovativi (piena+condizionata), applicando i requisiti proposti dall'Agenzia (Bisogno Terapeutico almeno importante; Vantaggio Terapeutico Aggiunto: almeno moderato; Qualità delle Prove: almeno moderata) solo 11 farmaci soddisfano tali requisiti (circa 24%), circa il 76% in meno. Considerando il solo criterio del Bisogno terapeutico almeno “importante” solo 18 farmaci soddisfano tale requisito (circa 39%).</p> <p>Sebbene la Legge di Bilancio 2025 volesse ampliare l'accesso ai fondi, includendo il finanziamento anche per i potenziali, i nuovi criteri ne limitano l'applicabilità mostrandosi più restrittivi rispetto ai precedenti.</p>
<p>Ogni eventuale <b>modificazione dell'indicazione terapeutica</b> alla quale era stata già attribuito il requisito dell'innovatività terapeutica, successivamente intervenuta nel processo di autorizzazione, rientra nel periodo di validità di 36 mesi originariamente riconosciuto.</p>	<p>Si chiede di specificare cosa s'intenda per modificazione di indicazione terapeutica poichè l'aggiunta di linee precoci o successive di trattamento è gestita da EMA come estensione di indicazione terapeutica e non modificazione,</p>
<p>Ogni eventuale autorizzazione di un nuovo medicinale, la cui indicazione terapeutica è stata già riconosciuta come innovativa in relazione ad un'altra specialità medicinale appartenente alla medesima classe, potrà eventualmente beneficiare <b>dell'accesso al Fondo Farmaci Innovativi</b> per il periodo residuale dei 36 mesi originariamente fissato</p>	<p>Si ritiene opportuno specificare come nel vecchio documento che il farmaco <i>follower</i> afferisca comunque agli stessi benefici del <i>First in class</i>.</p>