[redacted]

Criteri di attribuzione dell'innovatività terapeutica

Contributo [redacted] alla consultazione pubblica

ABSTRACT

- Nel contesto attuale della sanità pubblica, è **fondamentale riconoscere l'importanza della ricerca continua e dello sviluppo di nuove opzioni terapeutiche nell'interesse primario del paziente**.
- **E' fondamentale garantire che i pazienti ricevano cure sempre migliori** e che si incentivi l'innovazione sulla base dell'evoluzione dei loro bisogni terapeutici.
- Questa situazione **evidenzia la necessità di una visione olistica che integri non solo l'efficacia clinica, ma anche la qualità di vita dei pazienti e dei loro caregiver.**
- **I nuovi parametri proposti per ottenere il requisito di innovatività sembrano non riflettere completamente il razionale della Legge di Bilancio 2025 orientato a:**
    - **utilizzare appropriatamente il fondo a disposizione;**
    - **riconoscere in maniera più ampia l'innovatività prodotto dalla ricerca e sviluppo;**
    - **includere anche i farmaci riconosciuti come condizionati.**

Il legislatore ha infatti indicato chiaramente la volontà politica di ampliare il concetto di innovatività per l'accesso al fondo innovativi tenendo in considerazione i bisogni dei pazienti rendendo in tal modo tempestivo l'accesso ai farmaci innovativi senza gravare sul fondo sanitario ripartito alle Regioni.

Per tali motivi, inviamo i seguenti commenti, volti a migliorare i criteri di definizione dell'innovatività dei farmaci, come da vostra richiesta.

Primo fra tutti:

- **riconoscere l'innovatività anche in una situazione di bisogno terapeutico moderato.** Infatti, anche patologie che presentano un bisogno terapeutico moderato possono avere significativi progressi da nuove soluzioni terapeutiche.

[redacted]

[redacted]

Oltre questo fondamentale concetto, il cui recepimento rappresenta una condizione necessaria affinchè sia realizzata l'intenzione contenuta nella Legge di Bilancio 2025, volta ad estendere l'accesso alle innovazioni, si propongono le seguenti modifiche:

- **includere la qualità della vita nella valutazione del bisogno terapeutico** che, pur essendo esplicitamente considerata nella valutazione del valore terapeutico aggiunto, è attualmente poco valorizzata nella definizione del bisogno terapeutico;
- **considerare, nella definizione del bisogno terapeutico, solo la linea di trattamento attuale, non quella precedente.** Questo è particolarmente rilevante in situazioni in cui, nonostante la disponibilità di vari farmaci nella linea di trattamento precedente, le opzioni terapeutiche nella linea attuale sono scarse o addirittura inesistenti, o in casi dove l'innovazione può cambiare il decorso della patologia;
- **valutare correttamente la maturità del dato nella definizione del vantaggio terapeutico aggiunto.** Il dato raccolto nell'ambito di uno studio clinico è considerato maturo dal punto di vista statistico quando soddisfa i criteri legati al sufficiente numero di eventi, adeguata durata di follow-up, stabilità delle stime, rappresentatività della popolazione, gestione adeguata del censoring e analisi statistica appropriata.

Le proposte sono descritte in dettaglio nelle pagine seguenti.

[redacted]

RICHIESTA DI INCLUSIONE DEL RATING "MODERATO" NEL BISOGNO TERAPEUTICO AI FINI DEL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ

Il riconoscimento dell'accesso dei farmaci con innovatività condizionata al fondo dei farmaci innovativi è sancito dalla Legge di Bilancio 2025 secondo il comma 288 che recita:

"A decorrere dal 1° gennaio 2025, i medicinali con requisito di innovatività condizionata vigente accedono al Fondo di cui al comma 283, per un importo comunque non superiore a 300 milioni di euro annui, se già soggetti a monitoraggio delle dispensazioni tramite registro di monitoraggio dell'AIFA ovvero, in coerenza con quanto previsto dai commi 286 e 287, qualora la Commissione scientifica ed economica dell'AIFA valuti motivatamente l'istituzione del registro di monitoraggio. Per tali medicinali, il periodo di innovatività di trentasei mesi decorre dalla data di riconoscimento dell'innovatività condizionata."

I nuovi parametri proposti per ottenere il requisito di innovatività sembrano tuttavia non riflettere completamente il principio della legge orientato a:

- **utilizzare appropriatamente il fondo a disposizione,**
- **riconoscere in maniera più ampia l'innovatività prodotta dalla ricerca e sviluppo,**
- **aprire anche ai farmaci riconosciuti come condizionati.**

Il legislatore ha infatti indicato chiaramente la volontà politica di ampliare il concetto di innovatività per l'accesso al fondo dei farmaci innovativi tenendo in considerazione i bisogni dei pazienti, rendendo in tal modo tempestivo l'accesso ai farmaci innovativi senza gravare sul fondo sanitario ripartito alle Regioni.

Inoltre, al comma 286 si stabilisce che:

"Il requisito dell'innovatività terapeutica è attribuito a una specifica indicazione terapeutica nella quale il farmaco abbia dimostrato di essere in grado di determinare la guarigione, con particolare riguardo agli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, o abbia ridotto il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali, o abbia determinato il rallentamento della progressione della malattia, oppure quando l'effetto terapeutico del medicinale determina il miglioramento della qualità della vita dei pazienti relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona. Nell'ambito di malattie rare e ultra-rare, il miglioramento della qualità della vita comprende anche le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative."

[redacted]

Nel contesto attuale della sanità pubblica, è fondamentale riconoscere l'importanza della ricerca continua e dello sviluppo di nuove opzioni terapeutiche che rappresentano un miglioramento significativo rispetto alla situazione attuale, qualunque essa sia. Infatti, anche patologie che presentano un bisogno terapeutico moderato possono avere significativi progressi da nuove soluzioni terapeutiche. Inoltre, le caratteristiche dei trattamenti esistenti, a volte caratterizzati da profili di efficacia limitata o da elementi di sicurezza non del tutto soddisfacenti, pongono una serie di sfide riguardo al futuro della terapia e alla qualità della vita dei pazienti.

La **ricerca e l'innovazione** giocano quindi un ruolo cruciale nel garantire che le terapie evolvano in modo da soddisfare le esigenze in continua evoluzione dei pazienti.

Per tali motivi, **il riconoscimento dell'innovatività di un farmaco, anche in presenza di un bisogno terapeutico moderato, è un traguardo importante per i pazienti che possono ottenere benefici rilevanti e che stimola ulteriormente la ricerca di nuove strategie terapeutiche** e porta a benefici significativi sia sul piano clinico che economico, contribuendo a una miglior gestione complessiva della salute della popolazione:

1. **miglioramento degli esiti clinici**: le terapie attualmente disponibili per patologie con bisogno terapeutico moderato possono avere esiti clinici limitati. È fondamentale continuare la ricerca per sviluppare farmaci che offrano miglioramenti clinici significativi, contribuendo così a una gestione più efficace della malattia e a un impatto positivo sulla vita dei pazienti;
2. **sicurezza dei trattamenti:** un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente delle terapie esistenti espone i pazienti a potenziali rischi. La ricerca continua è essenziale per identificare nuove opzioni terapeutiche che presentino un profilo di sicurezza più favorevole, riducendo gli eventi avversi e migliorando la qualità della vita dei pazienti;
3. **risposte insoddisfacenti ai trattamenti correnti:** per molti pazienti, le opzioni terapeutiche disponibili non forniscono una risposta adeguata. Il continuo investimento nella ricerca è cruciale per colmare questa lacuna, sviluppando farmaci in grado di fornire risposte terapeutiche più efficaci e coerenti con le reali necessità cliniche dei pazienti;
4. **personalizzazione della terapia:** ogni paziente è unico e risponde in modo diverso ai trattamenti. La ricerca di nuovi farmaci facilita l'applicazione di una terapia personalizzata adattando e scegliendo il trattamento sulla base delle specifiche esigenze e caratteristiche dei pazienti, massimizzando l'efficacia del trattamento;

[redacted]

5. **impatto sulla qualità della vita:** migliorare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti non si traduce solo in risultati clinici, ma ha anche un impatto diretto sulla qualità della vita dei pazienti;
6. **sostenibilità del sistema sanitario:** terapie con esiti clinici migliori possono ridurre la necessità di ulteriori trattamenti o interventi. Ciò può comportare un minor numero di ricoveri, visite mediche e procedure invasive, contribuendo a un utilizzo più efficiente delle risorse sanitarie e permettendo ai sistemi sanitari di concentrarsi su altre aree critiche. Un approccio di ricerca che favorisca l'innovazione aiuta a garantire un sistema sanitario più sostenibile, ottimizzando l'allocazione delle risorse;
7. **soddisfare i bisogni dei pazienti**: la continua evoluzione delle terapie risponde all'esigenza dei pazienti di avere accesso a opzioni di trattamento più efficaci, che siano all'avanguardia e validate scientificamente;
8. **supporto all'innovazione nel settore sanitario:** investire nella ricerca terapeutica non solo porta a nuove scoperte, ma promuove anche un ambiente orientato all' innovazione nel settore sanitario. La continua ricerca e sviluppo stimola il progresso scientifico e tecnologico, contribuendo a risultati migliori per i pazienti.

E' fondamentale garantire che i pazienti ricevano cure sempre migliori e che si incentivi l'innovazione anche in presenza di opzioni terapeutiche che al momento possono sembrare ottimali.

In situazioni in cui i risultati clinici sono ritenuti solo moderatamente soddisfacenti, l'impegno nel sviluppare nuovi farmaci e terapie può portare a risultati clinici significativamente superiori e a un miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Perseguire il miglioramento degli esiti clinici è fondamentale non solo per affrontare le limitazioni delle terapie attuali, ma anche per garantire un impatto duraturo e positivo sulla vita dei pazienti.

Pertanto, è fondamentale comprendere l'importanza di sostenere la continua innovazione, anche quando le necessità terapeutiche sembrano apparentemente e parzialmente soddisfatte.

La continua ricerca di terapie innovative rappresenta l'opportunità cruciale per ottimizzare la gestione delle malattie e promuovere il benessere generale nella popolazione.

Si chiede pertanto di riconoscere l'innovatività anche in una situazione di bisogno terapeutico moderato.

INCLUSIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA NELLA VALUTAZIONE DEL BISOGNO TERAPEUTICO

[redacted]

Negli ultimi anni, si è assistito a un crescente interesse verso l'importanza della qualità della vita del paziente, che, pur essendo esplicitamente considerata nella valutazione del valore terapeutico aggiunto, è attualmente poco valorizzata nella definizione del bisogno terapeutico. Questa situazione solleva interrogativi circa l'approccio globale alla salute del paziente, evidenziando la necessità di una visione olistica che integri non solo l'efficacia clinica, ma anche il benessere complessivo dei pazienti. La considerazione di questa variablie è essenziale per garantire un accesso equo e mirato ai trattamenti innovativi, tenendo conto delle diverse esigenze dei pazienti e del loro impatto sulla vita quotidiana. Del resto nel testo della Legge di Bilancio si cita come esito clinico anche "l'effetto terapeutico del medicinale determina il miglioramento della qualità della vita dei pazienti relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona".

[redacted]

1. Centralità del paziente

È fondamentale che l'inclusione della qualità della vita nella valutazione del bisogno terapeutico sia considerata un aspetto chiave per allinearsi all'evoluzione del concetto di centralità del paziente. A tal proposito, si dovrebbe prendere in considerazione non solo l'efficacia clinica dei farmaci, ma anche l'impatto reale che queste terapie hanno sulla vita quotidiana dei pazienti. Ignorare questo aspetto potrebbe limitare la capacità di inquadrare appieno il valore del prodotto nel contesto clinico e sociale.

2. Impatto sulla vita quotidiana

Le malattie possono avere un impatto profondo sulla qualità della vita dei pazienti, influenzando aspetti come le attività di vita quotidiana, il benessere psicologico e sociale e l'impatto sui caregiver. Pertanto, la sua capacità di migliorare la vita del paziente dovrebbe essere presa in considerazione anche nella valutazione del bisogno terapeutico.

Oltre a considerare le differenze tra i pazienti in base all'età o alla condizione di vita (es. se il paziente vive da solo) e alla risposta individuale alle terapie, se quelle disponibili non non migliorano significativamente il loro stato di salute o il loro benessere esprimono un bisogno terapeutico non soddisfatto.

3. Esigenze diverse dei pazienti

Includere la qualità della vita nella valutazione del bisogno terapeutico permette una visione più olistica della salute del paziente. Non tutte le opzioni terapeutiche disponibili possono rispondere adeguatamente alle esigenze complessive del paziente, quindi considerare solo l'efficacia clinica può portare a valutazioni distorte e il legislatore ha opportunamente considerato la necessità di interpellare i pazienti per prendere le giuste decisioni.

In conclusione, l'inclusione della qualità della vita nella valutazione del bisogno terapeutico si configura come un valore aggiunto (che va riconosciuto) nel garantire che le decisioni riguardanti l'innovatività dei farmaci rispondano adeguatamente alle esigenze e alle esperienze dei pazienti. La salute deve essere integralmente legata alla qualità della vita per fornire un'assistenza sanitaria più equa e mirata.

LINEE DI TRATTAMENTO PRECEDENTI NELLA DEFINIZIONE DEL BISOGNO TERAPEUTICO

[redacted]

Quando si valuta il bisogno terapeutico, è essenziale comprendere che il concetto di "precedente linea di trattamento" non fornisce una rappresentazione accurata delle esigenze cliniche nella linea di trattamento corrente. Questo è particolarmente rilevante in situazioni in cui, nonostante la disponibilità di vari farmaci nella linea di trattamento precedente, le opzioni terapeutiche nella linea attuale sono scarse o addirittura inesistenti, o in casi dove l'innovazione può cambiare il decorso della patologia.

In tali casi, è possibile che la precedente linea di trattamento includa una serie di farmaci, ma ciò non significa che ci sia un corrispondente accesso a terapie efficaci nella linea attuale, o non ci sia viceversa la necessità di un nuovo approccio terapeutico.

Prendiamo ad esempio il caso dell'ipertensione arteriosa polmonare, dove l'aggiunta alla background therapy di un farmaco dal meccanismo di azione innovativo e rivoluzionario sugli esiti del trattamento produce non solo una riduzione del rischio di morte o di peggioramento clinico, ma addirittura un recupero della classe funzionale OMS.

In altro contesto, focalizzando l'attenzione sul contesto oncologico, la malattia tumorale nella sua evoluzione tende a modificare alcune sue caratteristiche, quali l'espressione di alcuni biomarcatori o la metastatizzazione in sedi diverse dalla malattia primaria, che possono rendere la malattia stessa responsiva a trattamenti innovativi e differenti dalla precedente linea terapeutica.

La mancanza di farmaci efficaci nella linea di trattamento corrente può anche portare a un deterioramento della qualità della vita dei pazienti. Pertanto, è fondamentale che le valutazioni del bisogno terapeutico si concentrino sulle attuali lacune nelle terapie disponibili, piuttosto che sull'analisi di ciò che è stato utilizzato in passato.

In sintesi, il bisogno terapeutico non può essere adeguatamente definito basandosi sulla storia delle linee di trattamento precedenti.

È cruciale considerare la disponibilità di opzioni nella linea di trattamento corrente, poiché questa è una misura diretta dell'urgenza e della gravità delle necessità cliniche.

CORRETTA VALUTAZIONE DELLA MATURITÀ DEL DATO NELLA DEFINIZIONE DEL VANTAGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO

Il dato raccolto nell'ambito di uno studio clinico è considerato maturo dal punto di vista statistico quando soddisfa i criteri legati al sufficiente numero di eventi, adeguata durata di follow-up, stabilità delle stime,

[redacted]

rappresentatività della popolazione, gestione adeguata del censoring e analisi statistica appropriata. Questi fattori sono essenziali per garantire che le stime dei diversi dati di efficacia siano affidabili, valide e utilizzabili per valutare la consistenza del dato stesso. Questi elementi, che sono valutati all'interno del piano statistico dello studio, vengono prestabiliti e risultano fondamentali per garantire la solidità e la riproducibilità del dato. Questa definizione di maturità del dato non può essere confusa con il raggiungimento della mediana di sopravvivenza e/o progressione in quanto essa è definita meramente come il tempo al quale il 50% degli individui ha raggiunto l'evento di interesse (ad esempio, la mor te o una recidiva di malattia). La maturità del dato, invece, si riferisce alla qualità e all'affidabilità delle informazioni raccolte nel corso dello studio clinico. Un dato è considerato maturo quando tutti i criteri di qualità statistica, esplicitati nel piano statistico dello studio, sono soddisfatti, ma ciò non implica necessariamente che la mediana di sopravvivenza e/o recidiva sia stata effettivamente raggiunta al momento della analisi.

In sintesi, è importante chiarire che il significato di maturità del dato deve essere fornito dal piano statistico e non dal semplice raggiungimento del 50% degli eventi di interesse.

[redacted]

QUALITÀ DELLE PROVE

Incentivare la ricerca clinica in Italia è certamente una strada da perseguire per contribuire come Paese all'evoluzione dell'innovazione in tutti i suoi aspetti, con ricadute positive sui pazienti, sui ricercatori e sulla sostenibilità del sistema.

Riteniamo che sia appropriato incentivare la ricerca effettuata in Italia e, laddove questa condizione si verifichi, richiediamo che sia riconosciuto un elemento premiante nella valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto e nel valore finale (prezzo) attribuito al farmaco in questione.

[redacted]