

[REDACTED]

[REDACTED] esprime soddisfazione per i tempi di pubblicazione dei nuovi criteri dell'innovatività e per l'apertura della consultazione pubblica, strumento importante per la condivisione e per la rifinitura di un documento di tale importanza.

In linea generale, [REDACTED] condivide il lavoro svolto e l'impianto generale, fondamentale per cogliere il punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale. Concordiamo pienamente con le premesse tecnologiche che partecipano a definire un farmaco innovativo e sulla scelta di mantenere centrale il valore clinico del farmaco per soddisfare il requisito di innovatività.

Per spirito di servizio, dopo avere valutato attentamente il documento, portiamo di seguito alcuni commenti specifici all'attenzione della Commissione Scientifico-Economica e dell'AIFA.

Commenti alle premesse

- (1) La scelta di avere un semplice **sistema binario innovativo/non innovativo** è comprensibile e in linea con la recente legge che inserisce i precedenti innovativi condizionati nel fondo degli innovativi, sebbene vi siano sfumature per le quali una terza classificazione, che non accede ai benefici economici ma che dovrebbe garantire comunque un accesso rapido a livello regionale, uno dei *vulnus* del sistema per garantire equità, avrebbe potuto essere utile.
- (2) Sarebbe utile specificare che la valutazione dell'innovatività e della rimborsabilità sono esercizi simili ma non sovrapponibili e che i farmaci non ammessi all'innovatività potranno in ogni caso essere valutati nel normale percorso di P&R. Contemporaneamente, sarebbe altresì utile esplicitare che il percorso della valutazione dell'innovatività si conclude con la negoziazione di P&R, e che farmaci inizialmente classificati come innovativi, se ritenuti insostenibili o non costo-efficaci, potrebbero non essere ammessi alla rimborsabilità, il che non consentirebbe di confermare il riconoscimento dell'innovatività.
- (3) Nella parte generale o nelle norme transitorie, sarebbe utile specificare cosa succede ai farmaci/estensioni di indicazione già ammessi alla rimborsabilità (innovativi/non innovativi), ai farmaci/estensioni di indicazione già valutati dalla CSE con i vecchi criteri che non hanno ancora concluso l'iter negoziale e quelli che invece hanno già depositato la domanda di P&R ma non sono stati ancora valutati.
- (4) Nel corso del documento si fa riferimento più volte al "requisito" di innovatività; si suggerisce di modificare tale termine (ad esempio in "carattere" di innovatività), in quanto trattandosi di un riconoscimento non sembra appropriato parlare di requisito.

Farmaci ammessi alla valutazione

- (5) **La limitazione alle malattie a bassa-media prevalenza sembra presentare alcune criticità.** Il fondo, per nostra interpretazione, è inizialmente nato come strumento per permettere l'accesso alla rimborsabilità a farmaci destinati al trattamento di
- [REDACTED]

una condizione ad alta prevalenza (e.g. l'epatite C) che sarebbero stati difficilmente sostenibili sul fondo della spesa diretta o convenzionata. È proprio questa la categoria di farmaci, in altre parole, per la quale il fondo offre le maggiori opportunità per il Servizio Sanitario Nazionale e per le Regioni. Inoltre, l'incentivo a sviluppare farmaci ad alto vantaggio terapeutico per **qualunque** patologia ci sembrerebbe un obiettivo importante e più equo per il Servizio Sanitario Nazionale. Da un punto di vista più ampio, vi sono aree di bassissimi investimenti industriali ma ad alta prevalenza, quali la psichiatria (a titolo di esempio, ma altre potrebbero essere citate), per i quali incentivare lo sviluppo di terapie innovative sarebbe altamente auspicabile oltre che opportuno in termini di equità tra pazienti.

Sempre sullo stesso punto, si nota che i farmaci per patologie a bassa prevalenza che ricevono la designazione orfana sono già coperti, indipendentemente dal fondo, da incentivi comparabili a quelli dell'accesso al fondo (e.g. esclusione dalla clausola del *payback*). Paradossalmente, se l'Agenzia temesse la non capienza del fondo, l'esclusione dei farmaci per malattie rare manterrebbe intatti i principali incentivi ad essi dedicati (con l'esclusione del 5%+5%).

Per i farmaci senza designazione orfana, la scelta di aver un *cut-off* di prevalenza rischia di indurre le aziende a richiedere l'innovatività e/o la rimborsabilità artificialmente in una popolazione che rispecchia la prevalenza inclusa. Ciò, oltre a generare come già detto disequità basate sulla prevalenza delle patologie, potrebbe anche determinare uno sbilanciamento nelle politiche di R&D delle aziende.

In linea generale, quindi, se si ritiene di voler limitare l'impatto che un singolo farmaco può avere sul fondo, prevedere un eventuale *capping* di fatturato sembrerebbe più equo dal punto di vista dei pazienti, del sistema sanitario nazionale e del comparto industriale.

- (6) Le dimensioni di qualità di vita che verranno ad essere considerate risultano molto dettagliate, rischiando di irrigidire il processo di valutazione. Si nota che per la QoL una determinante utilizzata a livello dell'EMA è se vi è un'allocatione statistica a questa analisi o se essa è esclusivamente esplorativa/descrittiva. Tale criterio, che poi si riflette sul SmPC, potrebbe essere applicato anche in questo caso, per dare credibilità a questo importantissimo end-point.
- (7) Le esclusioni proposte appaiono congruenti tranne **l'esclusione di farmaci per i quali vi è un'estensione di indicazione oltre il decimo anno di commercializzazione**. Il driver dell'innovatività è il valore clinico relativo alla singola indicazione, e questa esclusione non sembra coerente con tale principio. Analogo ragionamento, in teoria, si applica anche ai **farmaci a brevetto scaduto**, in quanto anche una molecola molto datata potrebbe mostrare un valore terapeutico aggiunto rilevante per una nuova e diversa indicazione. Comprendendo tuttavia lo spirito di questa proposta di esclusione, si suggerisce di prevedere che non vengano considerate richieste di innovatività non presentate contestualmente alla richiesta di rimborsabilità di una specifica indicazione.

Il bisogno terapeutico

(8) Nella versione precedente dei criteri dell'innovatività era presente il termine **scarso** per indicare un bisogno terapeutico o un valore terapeutico aggiunto minore. Tale **terminologia** è rimasta nella presente versione. Proponiamo di considerare la sostituzione di tale termine, che potrebbe essere visto come dispregiativo, con uno diverso (ad esempio "minore", o simili) o di numerare i livelli di valutazione, come fatto da altre agenzie.

(9) Dalla lettura dei criteri nelle due versioni, il **bisogno terapeutico moderato** viene ad essere definito diversamente. Nella versione precedente era:

"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";

mentre nella presente è:

*"Moderato: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica **valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti**, seppur validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente";*

La differenza tra i due criteri, nella parte evidenziata in neretto, è sostanziale. Se si prende, ad esempio, una patologia oncologica nel setting metastatico che presenta alternative che hanno dimostrato un impatto limitato sull'*overall survival*, nei criteri originali il bisogno terapeutico sarebbe stato moderato, mentre con i presenti criteri sarebbe scarso. Quindi, da una prima simulazione, apparirebbe che qualunque patologia che sia coperta da un farmaco che abbia dimostrato un vantaggio su un esito rilevante sarebbe formalmente classificato con il livello IV (scarso). Tale classificazione dicotomica però non prende in considerazione l'entità del beneficio, creando un enorme bias di *appraisal*. Nel caso questo non fosse l'intento dell'agenzia, suggeriremmo di rifrasare le definizioni. Nel caso invece fosse intento dell'agenzia limitare l'innovatività esclusivamente a farmaci e linee di trattamento che non hanno alternative terapeutiche che hanno dimostrato un effetto su un esito rilevante, reputiamo che questo sarebbe eccessivamente limitativo e non incentiverebbe lo sviluppo di farmaci migliorativi rispetto a terapie già presenti. Si nota che molte delle terapie precedentemente valutate che hanno ottenuto l'innovatività avevano un bisogno moderato, utilizzando la vecchia definizione, ed al momento sarebbero invece escluse, come si può evincere dalla tabella sottostante:

Impatto della scelta di vincolare l'innovatività ad un bisogno terapeutico importante in oncologia		
	Criteri originali (<i>pieni</i> /condizionati/ non innovativi)	Criteri rivisti (<i>innovativi</i> / non innovativi)
BT≥ IMPORTANTE VT≥ MODERATO QF≥ MODERATA	44/45/64	22/131

- (10) Il bisogno terapeutico è, da un punto di vista pratico, una informale definizione dei **comparator**. La descrizione di quali *comparator* include, e concordiamo, gli interventi non farmacologici. Per quanto l'utilizzo di farmaci utilizzati *off-label* come *comparator* sia controverso, non possiamo non notare che le linee guida dei PICO per il JCA hanno adesso incluso questi farmaci. Sarebbe quindi utile allineare i *comparator* utilizzati dal JCA con il bisogno terapeutico. Nel caso questo commento fosse accolto, sarebbe utile però specificare che il *comparator* deve essere presente in Italia e rimborsato/a carico del SSN.
- (11) Non è chiaro se si intende includere la precedente linea di trattamento tra le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico. Se così fosse, si suggerisce di giustificare meglio questa scelta.

Vantaggio terapeutico aggiunto

- (12) Si nota la modifica della terminologia da "valore terapeutico aggiunto" a "**vantaggio terapeutico aggiunto**". La seconda terminologia probabilmente presenta due parole di identico significato, per cui si suggerisce di semplificarla in "vantaggio terapeutico".
- (13) Come già detto, si suggerisce di modificare il termine "**scarso**" per evitare interpretazioni in senso dispregiativo del giudizio.
- (14) Si suggerisce di definire in maniera più specifica il livello "assente", in quanto la mancata dimostrazione di efficacia su esiti clinici rilevanti e la mancata capacità di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia sono elementi comuni anche ai livelli superiori.
- (15) Si nota che è stato giustamente inserita la **possibilità di non valutare un farmaco** (livello "non valutabile") per il valore terapeutico quando le evidenze non lo permettono (ad esempio per la disponibilità di endpoint irrilevanti, l'impossibilità di effettuare anche una valutazione comparativa indiretta o la qualità delle prove troppo bassa). Potrebbe essere opportuno avere anche la categoria di "non

quantificabile”, in analogia con il sistema tedesco, per quei casi in cui non è possibile definire l’entità del valore aggiunto.

Qualità delle evidenze

- (16) [REDACTED] ritiene che il mantenimento di una **valutazione formale della qualità** delle prove sia positivo. In questo contesto l’uso del GRADE, già precedentemente adottato, è condiviso. La qualità delle prove è sinonimo di certezza dei dati clinici e degli esiti. Si nota, tuttavia, che considerare il livello randomizzato per “le metodologie di confronto valutate come rigorose dalla CSE” rischia di introdurre una discrezionalità mal conciliabile con i principi del metodo GRADE.
- (17) Si nota, altresì, che è possibile attribuire l’innovatività anche a farmaci con una **qualità delle prove molto bassa**. Questo era già declinato nei precedenti criteri (e vi sono state situazioni in cui questo ha portato all’innovatività). Da un punto vista metodologico, però, una qualità delle prove molto bassa, indipendentemente dal contesto, non dovrebbe consentire una valutazione del vantaggio terapeutico, in quanto il dato è per definizione troppo poco credibile.
- (18) La scelta di definire **maggiormente trasferibili i dati italiani** è condivisibile ma non si comprende come questo potrebbe essere declinato in un contesto in cui la quasi totalità degli studi clinici è globale, e quindi anche qualora fosse stato arruolato un certo numero di pazienti italiani sarebbe molto difficile estrapolare i dati di efficacia e sicurezza relativi a questa specifica popolazione.

Farmaci *reserve*

- (19) L’inserimento di tutti i farmaci *reserve* nel fondo degli innovativi è condivisibile per non creare turbative di utilizzo, molto pericolose in questo setting. Per quanto ciò non possa essere messo in relazione con i criteri appena pubblicati, abbiamo notato che i dati di spesa pubblicati sul rapporto OSMED dedicato agli antibiotici indicano che nel 2022 sono stati spesi 141 milioni. Nel caso il dato fosse simile nel 2025, questo porterebbe ad una immediata non capienza del fondo dedicato e ad un *payback* sovrapponibile ai farmaci nella spesa diretta. Ovviamente, la presenza di un registro per tutti i farmaci *reserve* rappresenterebbe uno strumento di monitoraggio di altissimo valore, anche con l’obiettivo di favorire l’appropriatezza e di limitare la prescrizione antibiotica empirica per la tutela della salute pubblica.

Conclusioni

La redazione dei nuovi criteri entro i tempi previsti è sicuramente lodevole. I precedenti criteri erano ormai datati, e quindi una loro revisione si rende certamente opportuna, anche alla luce della recente legge di bilancio.

A parere [REDACTED] tuttavia, vi sono due criticità (i) i nuovi criteri appaiono eccessivamente spostati verso i farmaci per malattie rare senza alternative terapeutiche. Per tale ragione, suggeriremmo di ripensare quanto meno al *cut-off* di

[REDACTED]

prevalenza e al *cut-off* sul bisogno terapeutico; (ii) i criteri sono eccessivamente spostati sul bisogno terapeutico rispetto al vantaggio terapeutico. Da un punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale, il vantaggio terapeutico rispetto all'esistente ci sembrerebbe un *driver* maggiormente rilevante.

Sarebbe utile, infine, rivalutare nel tempo la *performance* dei nuovi criteri anche per verificarne la coerenza interna e confrontarli con le valutazioni effettuate da altre Agenzie europee.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] rimane a disposizione dell'Agenzia Italiana del Farmaco nel caso si rendessero necessari ulteriori chiarimenti e/o si ritenesse utile un contributo della Società sul raffinamento del documento finale.

[REDACTED]