



Note sulla proposta Aifa

**“CRITERI DI VALUTAZIONE PER L’ATTRIBUZIONE
DELL’INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA E SULLA GESTIONE DEGLI
AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI
MULTIRESISTENTI”**



Per contatti



Note sulla proposta Aifa

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

Abstract

La nuova proposta offre un’importante occasione di contribuire in modo trasparente alla definizione di un processo utile al governo dell’innovazione nell’ambito dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (SSN). Tuttavia, il documento contiene diversi elementi che risultano poco chiari, a volte contraddittori e, a nostro parere, di difficile interpretazione sia per chi dovrà presentare la richiesta di innovatività sia di chi dovrà valutarla.

Il risultato finale comporta un importante allargamento delle possibilità che consentono a un nuovo medicinale (o una nuova indicazione terapeutica) di essere classificato come innovativo. I nuovi criteri si sovrappongono in diversi punti con quelli fino ad oggi utilizzati, inserendo però elementi incoerenti con la stessa norma primaria che ne ha richiesto il rinnovo. Di seguito sono elencati i principali elementi di criticità che sono discussi più estesamente nel testo in relazione all’introduzione dei nuovi criteri:

1. Esclusione, dai potenziali comparatori, dei farmaci presenti nell’elenco della legge 648/1996.
2. Mancanza di una definizione operativa della prevalenza delle patologie che hanno “medio-basso impatto epidemiologico”.
3. Mancata valutazione della sussistenza del requisito di innovatività per gli agenti antinfettivi.
4. Possibile riconoscimento dell’innovatività ai farmaci per malattie rare e ultra-rare, anche in presenza di una qualità delle prove “Molto bassa”.
5. Incertezza di applicazione dei criteri in caso di precedente linea di trattamento.
6. Incertezza sui casi nei quali si intende applicare (o non applicare) la metodologia GRADE.
7. Mancanza di indicazioni su come distinguere tra innovatività piena e potenziale.
8. Spostamento nel “Bisogno terapeutico importante” di aspetti del profilo di rischio, che nel precedente regolamento erano inclusi nel “Bisogno terapeutico moderato”.

Introduzione

La legge di bilancio 2025 ha introdotto modifiche nella gestione dei farmaci innovativi e ha previsto che l'Aifa rivedesse i criteri per attribuire l'innovatività terapeutica. Di seguito sono presentate: i) le principali novità introdotte con la legge di bilancio 2025; ii) le criticità presenti nella Bozza dei nuovi criteri per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica (di seguito, Bozza); iii) il confronto dei criteri contenuti nella Bozza, con quelli presenti nel regolamento adottato dal 2017, per la valutazione del Bisogno terapeutico, del Valore terapeutico aggiunto, e della Qualità delle prove; iv) il risultato atteso dalla combinazione dei criteri contenuti nella Bozza, con quelli presenti nel regolamento adottato dal 2017.

I. Principali novità introdotte con la legge di bilancio 2025.

Le modifiche principali sono le seguenti:

- Consente l'accesso al fondo dei farmaci innovativi non più solo ai farmaci che ricevono il giudizio di innovatività piena ma anche ai farmaci che in precedenza venivano giudicati con innovatività condizionata.
- Ripartisce in tre parti il fondo di 1,3 miliardi di euro dedicato alla copertura di spesa dei farmaci innovativi: 900 milioni per i farmaci che ricevono un giudizio di innovatività piena; 300 milioni per i farmaci che ricevono un giudizio di innovatività condizionata; 100 milioni per antibiotici classificati come “*reserve*” dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) o cosiddetti “*listed*”, e cioè attivi nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco “*Bacterial Priority Pathogens List*” dell'OMS.
- Allarga le voci considerate nella valutazione di innovatività, quando si afferma, da un lato, che “...un farmaco si considera innovativo in funzione dei risultati di efficacia e sicurezza derivanti dal confronto con le alternative terapeutiche disponibili...” e, dall'altro, che la valutazione dell'innovatività avviene anche “...sulla base della tecnologia di produzione del suo principio attivo, del suo meccanismo d'azione, della modalità della sua somministrazione al paziente...”.
- Richiede all'Aifa di effettuare la revisione dei criteri adottati dal 2017 per attribuire l'innovatività terapeutica.

II. Criticità inerenti all'introduzione dei nuovi criteri.

La Bozza dei nuovi criteri per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica presenta diverse criticità rispetto alla versione dei criteri del 2017. Di seguito sono esposte le principali.

1. Nella valutazione del Valore terapeutico aggiunto di un nuovo farmaco, o di una nuova indicazione, sono esclusi dai potenziali comparatori i farmaci presenti nell'elenco della legge 648/1996. Ad esempio, per l'attribuzione del valore terapeutico aggiunto massimo, si precisa che il confronto avviene rispetto alle "opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata". I farmaci in 648, in quanto privi di un'indicazione autorizzata, sono quindi esclusi anche quando rappresentano lo standard di cura nella stessa indicazione. Questa esclusione, se adottata, potrebbe far valutare come innovativo un nuovo farmaco anche se la sua efficacia è addirittura inferiore allo standard di cura esistente; inoltre, la proposta è in contrasto con quanto previsto dal DM 2 agosto 2019, nel quale è indicato che i farmaci comparatori includono anche i farmaci inseriti negli elenchi della legge 648/1996 (art. 3, comma 3, Decreto Ministero della Salute 2 agosto 2019) e comporterebbe inevitabilmente un danno alla sostenibilità della spesa SSN.
2. In mancanza di una definizione operativa delle patologie che hanno "medio-basso impatto epidemiologico", ed elencando "a titolo esemplificativo e non esaustivo" solo alcune condizioni ad elevata prevalenza che sarebbero escluse, diventeranno fortemente discrezionali le decisioni di esclusione di un farmaco dal giudizio di innovatività. Se si condiziona la valutazione dell'innovatività di un farmaco al potenziale impatto di spesa nel SSN, si rende poco credibile l'intero processo che porta a distinguere i farmaci che sono dotati di un valore terapeutico aggiunto rispetto agli altri che non apportano vantaggi apprezzabili. In ogni caso, se si conferma la decisione di escludere le condizioni ad elevata prevalenza, sarebbe comunque necessario esplicitare il livello soglia al quale ci si riferisce, in modo da evitare contenziosi.
3. Nella Bozza è attualmente indicato che non sarà valutata "la sussistenza del requisito di innovatività" per gli antimicrobici ("agenti antinfettivi" nella Bozza) cosiddetti "reserve" o "listed". Questa decisione è contraddittoria rispetto al comma 283 della legge di bilancio 2025, nel quale si specifica che il fondo dei farmaci innovativi è finalizzato "a favorire l'accesso a farmaci innovativi in specifiche indicazioni terapeutiche relative a malattie o condizioni patologiche gravi...". Se gli antibiotici sono esclusi dalla valutazione del valore terapeutico aggiunto si rinuncia a distinguere gli antibiotici che apportano un reale valore terapeutico aggiunto. Questa posizione è anche in contrasto a quanto contenuto nella proposta di nuova legislazione farmaceutica, discussa al Parlamento europeo nella scorsa legislatura, nella quale si specifica, al "considerando" 78, che:

"Per essere considerato un "antimicrobico prioritario", un medicinale dovrebbe costituire un progresso effettivo contro la resistenza antimicrobica e dovrebbe pertanto essere basato su dati non clinici e clinici che attestino un beneficio clinico significativo per quanto concerne la resistenza antimicrobica. Nel valutare le condizioni relative agli antibiotici, l'Agenzia [EMA, ndr]

terrà conto della definizione delle priorità degli agenti patogeni per quanto concerne il rischio di resistenza antimicrobica di cui al documento “WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics”, in particolare di quelli elencati come prioritari 1 (priorità critica) o prioritari 2 (priorità elevata) o, qualora vi sia un elenco equivalente di agenti patogeni prioritari adottato a livello di Unione, l'Agenzia dovrebbe tenere conto di tale elenco dell'Unione in via prioritaria.” (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:52023PC0193>)

4. Per i farmaci indicati nel trattamento di malattie rare e ultra-rare, i criteri della Bozza stabiliscono che “l’innovatività terapeutica potrà essere valutata anche in presenza di una qualità delle prove “Bassa” o “Molto bassa”; si dilata quanto già previsto nel precedente regolamento, nel quale, proprio per tenere conto delle difficoltà di condurre studi altrettanto rigorosi in ambito di malattie rare, si considerava accettabile anche una qualità delle prove giudicata “Bassa” (ma mai “Molto bassa”). Se diventasse accettabile qualunque livello di qualità delle prove non ci sarebbe alcun modo per distinguere un farmaco che presenta un valore terapeutico aggiunto da uno che ne è privo.
5. La definizione di “precedente linea di trattamento” fa intendere che l’innovatività si possa applicare ad ogni linea aggiuntiva di terapia, in assenza di alternative. Se si considera che i sottogruppi di pazienti per i quali può essere applicata la condizione sono spesso assimilabili a una malattia rara, e tenuto conto di quanto detto al punto precedente, si rischia una enorme espansione nella possibile offerta “innovativa”. Sarebbe quindi almeno necessario fornire dettagli operativi su come tali eventualità saranno gestite dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE) di Aifa.
6. La valutazione della qualità delle prove diventa inoltre molto difficile in quanto non si affida più alla sola metodologia GRADE. Nella valutazione della qualità delle prove vengono aggiunti molti distinguo ed incisi che rendono difficile capire come la CSE potrà orientarsi nei differenti scenari.
7. Manca qualsiasi indicazione su come distinguere tra innovatività piena e potenziale. Ciò comporterà una difficoltà oggettiva sia nell’amministrazione dei due fondi dedicati, sia nel governare quelli che pur innovativi sono associati ad alti livelli di incertezza. In pratica, potremmo avere il paradosso di medicinali approvati con procedure dell’European Medicines Agency (EMA) condizionate che vengono classificati come innovativi, in modo simile ad altri che hanno ricevuto un’autorizzazione piena.
8. Nell’ambito della definizione del bisogno terapeutico aggiunto “Importante”, viene modificata la versione precedente includendo anche le situazioni in cui, pur essendoci un’opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica (anche se valutata su esiti clinici non rilevanti per la patologia in oggetto), il profilo di rischio è giudicato insoddisfacente. In

pratica, diventa molto ampia la possibilità di avere una condizione in cui il bisogno terapeutico è tale da consentire a nuovi farmaci di applicare per l'innovatività.

III. Testo a fronte dei nuovi criteri 2025 e di quelli presenti nel regolamento adottato nel 2017.

Bisogno Terapeutico

	Nuovi Criteri AIFA 2025	Criteri AIFA 2017
Massimo	assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia	assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione
Importante	presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione <u>in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente</u>	presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto
Moderato	presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di <u>esiti clinici non rilevanti</u> , seppur validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente	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
Scarso	presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare <u>una risposta terapeutica rilevante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e validati e/o con un profilo di sicurezza soddisfacente</u>	presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole
Assente	presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole	presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole

Valore Terapeutico Aggiunto

	Nuovi Criteri 2025	Criteri AIFA 2017
Massimo	Maggiore efficacia <u>statisticamente dimostrata</u> e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale
Importante	Maggiore efficacia <u>statisticamente dimostrata</u> su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle <u>opzioni terapeutiche disponibili</u> o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita <u>relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia</u>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili
Moderato	Maggiore efficacia <u>statisticamente dimostrata</u> ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogate e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore,	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogate, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di

	disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili	evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili
Scarso	Maggiore efficacia <u>statisticamente dimostrata</u> , sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso endpoint secondari	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili
Assente	<u>Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia</u>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili
Non valutabile	<u>Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione</u>	

Qualità delle Prove

Nuovi Criteri 2025		Criteri AIFA 2017
Alta	<p>Metodo GRADE</p> <p><u>Scale Validate per la qualità della vita.</u></p> <p><u>Per i farmaci con indicazione per malattie rare e ultra-rare, sono possibili studi con serie storiche di casi che consentano la descrizione dell’andamento della malattia prima dell’introduzione del farmaco con indicazione per malattie rare e ultra-rare.</u></p> <p><u>La generalizzabilità dei risultati è considerata maggiore quando il piano di ricerca e sviluppo del medicinale è stato disegnato e condotto nel contesto assistenziale sanitario italiano.</u></p>	Metodo GRADE
Moderata		
Bassa		
Molto Bassa		

IV. Il risultato atteso dalla combinazione dei criteri contenuti nella proposta di regolamento 2025 e nel regolamento del 2017.

Criteri AIFA 2017

Innovatività

Bisogno Terapeutico	Valore Terapeutico Aggiunto	Qualità delle Prove
Massimo	Massimo	Alta
Importante	Importante	Moderata
Moderato	Moderato	Bassa
Scarso	Scarso	
Assente	Assente	Molto Bassa

piena
condizionata
assente

Malattie Rare – Ultra Rare

Nuovi Criteri 2025

Bisogno Terapeutico	Valore Terapeutico Aggiunto	Qualità delle Prove
Massimo	Massimo	Alta
Importante	Importante	Moderata
Moderato	Moderato	Bassa
Scarso	Scarso	Molto Bassa
Assente	Assente	

piena
assente

Malattie Rare – Ultra Rare