

# Consultazione pubblica AIFA sui: “Criteri di attribuzione dell’innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti”



21/03/2025

# Introduzione

in linea con le indicazioni fornite dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dopo aver analizzato attentamente il documento "Criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antifettivi per infezioni da germi multiresistenti", propone una sintesi dei principali punti di discussione e di interesse emersi, con l'obiettivo di offrire un contributo concreto al Servizio Sanitario Nazionale.

## Punti di discussione

Si riportano gli elementi più importanti emersi dall'analisi del documento.

### 1) Differenze statisticamente significative e limiti negli studi clinici per patologie a media-bassa prevalenza

Il documento introduce il concetto di **differenze statisticamente significative** come criterio di valutazione. Sebbene la significatività statistica sia cruciale per la valutazione degli effetti e dei miglioramenti clinici, **limitatamente alle patologie con un basso impatto epidemiologico** potrebbe non sempre essere possibile raggiungere una significatività, in relazione non alla scarsa efficacia del farmaco o a bias nel disegno dello studio, bensì a causa della bassa numerosità campionaria.

- Disegno degli studi: Gli studi in ambito di malattie rare spesso adottano disegni non comparativi, come studi a braccio singolo o studi *dose-finding*, che non permettono confronti diretti tra trattamenti. Questo limita la capacità di dimostrare differenze statistiche, anche quando esistono benefici clinici evidenti e soprattutto quando non è presente un reale comparatore.
- Rischio: Essendo i criteri di innovatività pensati per farmaci con medio-basso impatto epidemiologico, il rischio è di avere soprattutto in presenza di un **bisogno terapeutico MASSIMO**, un **vantaggio terapeutico aggiunto NON VALUTABILE**, riducendo la possibilità di accesso al fondo per questi farmaci.

### 2) Definizione e valutazione degli Endpoint Secondari e Surrogati

- Sarebbe utile chiarire cosa si intende per "endpoint secondario". Il documento cita sia gli endpoint primari che quelli secondari, ma non offre una chiara definizione su come bilanciare il loro contributo nella valutazione dell'innovatività terapeutica. Spesso gli endpoint secondari, definiti tali nel disegno dello studio, sono molto rilevanti nella valutazione e nella predizione dei risultati clinici che si possono ottenere con il nuovo farmaco. Questo punto sembra non in linea con il resto del documento, quando si ha ad esempio un "endpoint secondario" quale la Overall Survival (OS) o la Progression Free Survival (PFS) che indicano chiaramente i benefici sulla sopravvivenza globale e su quella libera da progressione della malattia.
- Inoltre, gli endpoint surrogati – come l'Objective Response Rate (ORR) e la Duration of Response (DOR) – sono spesso fondamentali, ad esempio in ambito onco-ematologico, per predire benefici clinici in assenza di dati a lungo termine. Il documento non specifica come questi indicatori verranno valutati e integrati nel quadro complessivo dell'innovatività.
- Suggerimento: Per una valutazione più equilibrata, il testo dovrebbe:
  - ✓ Definire con precisione il peso e il significato clinico degli endpoint secondari, riconoscendo che in alcuni studi essi possono essere altrettanto determinanti degli endpoint primari.
  - ✓ Specificare i criteri di valutazione degli endpoint surrogati, evidenziando che, se validati, essi rappresentano indicatori affidabili del beneficio clinico, soprattutto in aree terapeutiche dove è difficile ottenere dati a lungo termine.

### 3) Impatto complessivo sui criteri di accesso al Fondo

- Alla luce dei primi due punti sopra esposti, si corre il rischio che siano molto pochi i farmaci che possano accedere al fondo e che i nuovi criteri possano risultare sfavorevoli per quei farmaci indicati in patologie che presentano un maggior bisogno, come quelli utilizzati nelle indicazioni rare/ultra-rare, che trarrebbero un maggior beneficio nell'accesso allo stesso.

- Inoltre, il vantaggio terapeutico è influenzato fortemente dal giudizio relativo alla qualità delle prove prodotte a supporto delle evidenze cliniche, in particolare dalla qualità, affidabilità e riproducibilità dei risultati ottenuti nelle sperimentazioni cliniche questo potrebbe penalizzare le terapie nelle malattie rare.

#### **4) Ruolo della prevalenza e definizione di una soglia**

- Qual è il limite di prevalenza per considerare una malattia “a medio-basso impatto epidemiologico”? Nel documento non è specificato un valore soglia.
- Inoltre, la prevalenza di una malattia non è necessariamente un indicatore del bisogno terapeutico, perché non tiene conto della gravità della malattia, della disponibilità di cure efficaci o dell’impatto sulla qualità di vita. Questa non può rappresentare un principio discriminante per l’accesso al fondo.

#### **5) Precedente linea di trattamento e best standard care**

- Nel documento si definisce nel paragrafo del Bisogno Terapeutico cosa si intende per “Precedente linea di trattamento”. Non è però chiaro se questo elemento venga o meno, e nel caso in che modo, preso in considerazione nel corso della applicazione dei criteri. Se la disponibilità di farmaci efficaci e sicuri in una “early line of treatment” può far pensare ad un minore bisogno terapeutico nelle linee successive è pur vero che proprio i pazienti che progrediscono, ovvero che falliscono le linee “early”, hanno ancor più bisogno di soluzioni efficaci nelle linee successive.
- Inoltre, si sottolinea che la definizione di “best standard of care” dovrebbe basarsi su linee guida nazionali aggiornate e che il trattamento di confronto negli studi clinici dovrebbe essere valutato in relazione alle linee guida più aggiornate e alla pratica clinica reale, non solo rispetto a ciò che è stato usato nella sperimentazione clinica.

#### **6) Confronti indiretti e Meta-analisi a rete**

- Il documento non considera i limiti dei confronti indiretti ancorati che possono comunque introdurre bias. Inoltre, le meta-analisi a rete, come riportato anche dalle recenti *Buone Pratiche per la costruzione di confronti indiretti fra tecnologie sanitarie* di [redacted] e linee guida dell’HTA Coordination Group (HTACG), permettono di confrontare farmaci diversi anche se non testati nello stesso studio, usando un comparatore comune. Sono accettate dalla maggior parte delle agenzie regolatorie EMA e FDA per confrontare farmaci in assenza di studi diretti. Se ben condotte possono fornire stime affidabili del confronto tra trattamenti. Le meta-analisi a rete dovrebbero essere valutate caso per caso, con criteri di qualità statistica, invece di essere automaticamente considerate prove di livello inferiore.

#### **7) Implicazioni sull’organizzazione dell’assistenza sanitaria**

Nel documento si indica che l’innovatività di un farmaco è valutata anche sulla base delle implicazioni sull’organizzazione sanitaria, non riportando però dove e come queste verranno valorizzate e quanto eventualmente impatteranno sulla decisione finale.

#### **8) Aspetti amministrativi: Modulo AIFA e Allegato 2**

Per quanto riguarda gli aspetti amministrativi, sarebbe auspicabile avere a disposizione sia il modulo fornito da AIFA che l’Allegato 2, al fine di consentire una valutazione più accurata.