

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

- *“I criteri dell’innovatività terapeutica definiti nel presente documento sono applicati limitatamente a quelle specifiche indicazioni relative a malattie o condizioni patologiche gravi **a medio-basso impatto epidemiologico**” (...) “L’impatto epidemiologico viene individuato sulla base delle **stime di frequenza (prevalenza) della malattia** o della condizione patologica. In particolare, **la prevalenza si riferisce al numero dei pazienti potenzialmente trattabili con il medicinale nell’indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità**”*

Criticità/osservazioni:

- Razionale alla base della valutazione dell’innovatività delle sole patologie “a medio-basso impatto epidemiologico”? I parametri epidemiologici non dovrebbero essere considerati come un criterio di “screening”, in quanto l’innovatività terapeutica di una specialità medicinale in una determinata indicazione terapeutica dovrebbe risultare dalla valutazione complessiva dei 3 criteri dell’algoritmo di seguito citati nel documento.
- Sulla base di quale criterio viene definita una patologia “a medio-basso impatto epidemiologico”? Ci sono valori soglia come, ad esempio, per le malattie rare (es. colpisce più di X persone ogni tot abitanti?). Considerando anche il riferimento alla “prevalenza” come numero di pazienti potenzialmente trattabili e non come rapporto tra il numero di malati e la popolazione totale.

- *“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**”*

Criticità/osservazioni:

- Come da punto precedente, il riconoscimento dell’innovatività terapeutica dovrebbe esulare dalla prevalenza di una determinata patologia, ma, come da normativa, basarsi sul chiaro valore terapeutico aggiunto da dimostrarsi rispetto alle alternative terapeutiche ed i sostanziali benefici terapeutici che il medicinale dovrebbe apportare ai pazienti eleggibili a quella specifica indicazione.
- Pertanto, il chiaro riferimento all’esclusione dalla valutazione solo per un presunto ritorno economico-finanziario derivante da una popolazione eleggibile potenzialmente più elevata non risulterebbe in linea con i principi che hanno ispirato la normativa in oggetto. Ciò impedirebbe, in aggiunta, di valutare eventuali terapie in grado di determinare la guarigione o di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o di rallentare la

progressione o di migliorare la qualità della vita in patologie dove, nonostante l'elevata prevalenza (ed incidenza), non esistano trattamenti in grado di farlo.

- “AIFA non valuta la sussistenza del requisito dell’innovatività nelle seguenti condizioni:
 - *Medicinale a base di principio attivo o di combinazioni di principi attivi **che ha perso la copertura brevettuale** (...)*
 - *Medicinale per il quale è stata presentata dall’AIFA istanza negoziale per una nuova indicazione terapeutica **oltre il decimo anno dalla data di attribuzione del requisito dell’innovatività alla prima indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità**”*

Criticità/osservazioni:

- *Medicinale a base di principio attivo o di combinazioni di principi attivi **che ha perso la copertura brevettuale** (...)*

Il requisito dell’innovatività dovrebbe prescindere dalla copertura brevettuale del PA, ma legarsi esclusivamente alle 3 dimensioni dell’algoritmo citate nel documento. L’applicazione di tale criterio impedirebbe ai prodotti di accedere al fondo per specifiche indicazioni terapeutiche nonostante queste possano condurre a outcome significativi come la guarigione o evitare complicazioni letali o potenzialmente letali.

- *Medicinale per il quale è stata presentata dall’AIFA istanza negoziale per una nuova indicazione terapeutica **oltre il decimo anno dalla data di attribuzione del requisito dell’innovatività alla prima indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità**”*

L’applicazione di tale criterio porta inevitabilmente ad una valutazione di carattere etico. Se dopo 10 anni dalla prima indicazione terapeutica valutata come innovativa, venisse approvato il medicinale in una nuova indicazione in grado di guarire o modificare significativamente la storia naturale della patologia, i pazienti eleggibili non potrebbero godere dei benefici derivanti dal riconoscimento dell’innovatività (es. accesso più veloce) semplicemente per un criterio arbitrario e senza alcuna motivazione di carattere scientifico.

Qual è il razionale alla base della scelta dell’orizzonte temporale di 10 anni?

BISOGNO TERAPEUTICO (BT)

- *“Il bisogno terapeutico è determinato dalla necessità di terapie utili nel trattamento di una malattia o condizione patologica per la quale non sono disponibili opzioni terapeutiche ovvero quando quelle eventualmente disponibili presentano un profilo di efficacia/sicurezza non soddisfacente”.*

Criticità/osservazioni:

- [REDACTED]
Quando le alternative identificate sono assenti o hanno uno status regolatorio non comparabile, il loro rapporto beneficio/rischio non è stato valutato nell’ambito di un percorso regolatorio adeguato (ad esempio, sono off label, integratori, supportive care, etc.) o dispongono di evidenze non conclusive, **il BT dovrebbe essere “massimo”.**
- **Sarebbe quindi auspicabile scrivere:** Il bisogno terapeutico è determinato dalla necessità di terapie utili nel trattamento di una malattia o condizione patologica per la quale non sono disponibili opzioni terapeutiche ovvero quando quelle eventualmente disponibili presentano un profilo di efficacia/sicurezza non soddisfacente **o non valutato nell’ambito di una procedura regolatoria nella specifica indicazione. Sono quindi esclusi i farmaci off-label.**

- *“Rispetto alla specifica indicazione terapeutica del medicinale in valutazione, le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico sono le seguenti: 1. Precedente linea di trattamento: si definisce precedente linea di trattamento di un medicinale in valutazione, ogni trattamento farmacologico o chirurgico che è prescrivibile a pazienti in una fase di malattia immediatamente antecedente a quella per la quale si definisce il suo place in therapy. Tale definizione si applica al medicinale il cui impiego è stato studiato dopo fallimento di uno o di più trattamenti in combinazione che, pertanto, nel momento in cui viene autorizzato, a fronte di un profilo beneficio-rischio favorevole, si configura come una successiva linea di trattamento. 2. Medicinale con indicazione terapeutica sovrapponibile: si applica tale definizione ad ogni medicinale che condivide con il medicinale oggetto di valutazione la medesima (o clinicamente sovrapponibile) indicazione terapeutica (4.1 della scheda tecnica). Tale definizione include anche il caso di due medicinali che condividono la medesima indicazione terapeutica rimborsata. 3. Trattamento di confronto nella sperimentazione clinica autorizzativa: il trattamento di confronto farmacologico o non farmacologico nella sperimentazione clinica autorizzativa. 4. Best standard of care: ogni altro trattamento farmacologico, chirurgico o una combinazione variabile di trattamenti, compresi eventuali dispositivi medici o terapie digitali, che costituiscono il migliore trattamento disponibile nei percorsi terapeutici assistenziali”.*

Criticità/osservazioni:

- Punto 1: È auspicabile chiarire che la prima linea non può essere un comparatore in quanto destinata a una popolazione diversa.
- Motivazione: il trattamento di **prima linea** non può essere considerato un comparatore adeguato per medicinali utilizzati dopo

il fallimento di altre terapie, poiché le **popolazioni cliniche** e le **condizioni terapeutiche** differiscono sostanzialmente. Utilizzare la prima linea come comparatore rischia di introdurre una distorsione nella valutazione del **valore** di un nuovo medicinale, non riflettendo correttamente il contesto clinico e le necessità terapeutiche per cui il medicinale è destinato.

- Punto 4: È importante escludere esplicitamente dalla *best supportive care* l'uso di medicinali in contesti terapeutici non autorizzati. Come già riportato sopra, includere farmaci off-label come trattamenti di confronto potrebbe compromettere la qualità della valutazione, in quanto non vi sono sufficienti evidenze scientifiche che supportano il loro impiego per la specifica indicazione terapeutica. Per garantire che il processo di definizione del **best standard of care** si basi su **dati robusti e comparabili**, è fondamentale escludere i farmaci off-label, al fine di preservare l'integrità della valutazione e l'affidabilità dei risultati.
- Infine, la definizione di BT ignora aspetti rilevanti per i pazienti e i caregiver, quali:
 - Sottostima degli aspetti funzionali e della qualità di vita (compreso lo stigma)
 - Insufficiente considerazione dell'impatto socio-economico, soprattutto della ridotta produttività, sia del paziente che dei caregiver
 - Mancata considerazione della complessità di gestione della patologia, con riferimento agli impatti organizzativi o ad elementi di immediato apprezzamento quali vie di somministrazioni o *schedules* più convenienti per il paziente e per il SSN.

VANTAGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO (VTA):

- *“Il vantaggio terapeutico aggiunto in una specifica indicazione è determinato dal beneficio clinico e dalla sua entità, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, dal beneficio complessivamente apportato dal farmaco in valutazione rispetto alle alternative disponibili, qualora presenti, all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale prima della sua introduzione. Tale criterio 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”.*

Criticità/osservazioni:

- Il nuovo testo sui criteri di innovatività di AIFA stabilisce che la valutazione di un farmaco dipenda dalla dimensione dell'effetto del beneficio clinico e dalla validità degli endpoint clinici. Tuttavia, questo approccio rischia di penalizzare i farmaci per patologie a bassa prevalenza per i quali non è possibile riflettere i gold standard degli studi clinici, a causa di limitazioni metodologiche (ad es piccoli campioni e difficoltà nel reclutamento).
- Un punto cruciale riguarda la relazione tra valore terapeutico aggiunto (VTA) e beneficio terapeutico (BT): il VTA dovrebbe essere una funzione inversa del BT (Vreman et al., 2019). Più elevato è il beneficio terapeutico, maggiore dovrebbe essere il VTA, ma nel testo attuale l'esito della valutazione sulla **QP incide due volte sulla decisione per l'innovatività**: direttamente sulla valutazione della QP stessa e indirettamente sull'entità del VTA. Questo

rende difficile il riconoscimento dell'innovatività per farmaci destinati ad es. a malattie rare.

- Quando non siano disponibili **dati clinici di confronto diretto e/o i confronti indiretti non siano percorribili a causa di uno o più fattori**, o quando il **beneficio clinico è misurato su esiti alternativi** è fondamentale che la valutazione dell'innovatività si basi su un coinvolgimento sostanziale e formale degli esperti clinici. **Coinvolgere la comunità scientifica** esperta della patologia e della terapia è essenziale per valutare l'entità dell'**effetto clinicamente rilevante** ogni qualvolta non sia possibile determinare una maggiore efficacia dimostrata rispetto alle alternative secondo i *gold standard*. È necessario che tale esercizio includa i professionisti con un'autentica esperienza nell'area terapeutica: ad esempio, clinici che hanno partecipato ai trial clinici o che hanno collaborato con l'azienda sviluppatrice del farmaco, gestendo il tema del conflitto d'interessi per consentire il coinvolgimento di esperti senza compromettere l'integrità del processo decisionale. Ciò consentirebbe di garantire scelte basate su conoscenze approfondite e competenze specifiche.
- Sarebbe auspicabile, infine, ampliare la valutazione del VTA **includendo le dimensioni già richiamate per il BT e specifiche della patologia** (QoL, PROMs, PRE, impatto organizzativo, impatto sociale e le altre dimensioni individuate dalla Legge di Bilancio nel processo di valutazione del valore aggiunto); questo permetterebbe di ottenere una visione più completa dell'efficacia di una terapia, considerando gli impatti organizzativi, la preferenza per modalità di somministrazione o schemi terapeutici semplificati, che possono migliorare la vita del paziente e ridurre il carico sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

QUALITA' DELLE PROVE:

- *“Per i farmaci con indicazione per malattie rare e ultra-rare, nella valutazione della qualità delle prove si terrà 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. In questo specifico ambito sarà comunque necessario disporre almeno di 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” (...)* ***“Inoltre, la generalizzabilità dei risultati trasferiti dalla sperimentazione alla pratica clinica è maggiore quando il piano di ricerca e sviluppo del medicinale è stato disegnato e condotto nel contesto assistenziale sanitario italiano”***

Criticità/osservazioni

- Si suggerisce di sostituire il termine “italiano” con almeno quello “europeo”, considerando che la generalizzabilità dei risultati non dovrebbe essere inficiata dalla nazionalità del paziente quanto piuttosto dalla razza (e dalle caratteristiche al baseline).
- Si suggerisce di non limitare solo ai farmaci con indicazione per malattie rare o ultrarare che “nella valutazione della qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà nel disegnare un piano di sviluppo del medicinale che contempli la progettazione di studi sperimentali di tipo comparativo” . Tale difficoltà può essere

<p>riscontrata anche, ad esempio, nello sviluppo di ATMP per malattie non rare o ultrarare ma che necessitano di un trapianto di cellule per la somministrazione della terapia, e quindi di un'oggettiva difficoltà di disegnare un piano di sviluppo che contempli studi di tipo comparativo</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>“Tenuto conto dell'implementazione del Regolamento (UE) 2021/2282, nella valutazione GRADE, il disegno dello studio (randomizzato/osservazionale) viene valutato considerando il livello randomizzato per i confronti indiretti ancorati o le metodologie di confronto valutate come rigorose dalla CSE, solo nel caso in cui non sia possibile sviluppare un disegno sperimentale con confronto diretto”.</i>
<p><u>Criticità/osservazioni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Quali sono le “metodologie valutate come rigorose dalla CSE”? Data l'ampia scelta di modelli di ITC potenzialmente applicabili, non lascerei una così elevata discrezionalità quando si tratta di rigore metodologico.

<p>PROCEDURA DI ATTRIBUZIONE DEL REQUISITO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>“L'innovatività terapeutica è riconosciuta in presenza di un livello del bisogno terapeutico almeno “Importante” nonché in presenza di un livello di vantaggio terapeutico aggiunto e di una qualità delle prove almeno “Moderato”. Nel caso specifico di farmaci con indicazione terapeutiche per malattie rare e ultra-rare, l'innovatività terapeutica potrà essere valutata anche in presenza di una qualità delle prove “Bassa” o “Molto bassa””.</i>
<p><u>Criticità/osservazioni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ [REDACTED] favorevolmente la possibilità che sia attribuita l'innovatività anche in caso di qualità delle evidenze molto bassa. ○ È altresì importante che il BT venga considerato “massimo” ogni volta che il comparatore non abbia uno status regolatorio comparabile a quello del farmaco in valutazione. ○ Negli altri casi, è essenziale che il livello 'moderato' continui a essere sufficiente per attribuire l'innovatività, come è avvenuto finora per i farmaci innovativi condizionati. Se ciò non accadesse, la scomparsa della distinzione tra innovativi condizionati e pieni comporterebbe una drastica riduzione del numero di farmaci che potrebbero essere considerati innovativi. ○ Per garantire che ciò si traduca in un'autentica opportunità le soluzioni vanno cercate non solo nella definizione dei criteri adottati dall'agenzia per valutare il Bisogno Terapeutico (BT), il Valore Terapeutico Aggiunto (VTA) e la Qualità delle Prove (QP), ma anche nel modo in cui questi criteri vengono applicati. È fondamentale considerare la necessità che il metodo standardizzato venga adeguatamente adattato per essere impiegato in situazioni altamente specifiche, così da evitare che l'inevitabile soggettività del valutatore produca disparità.

- *“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 dell’accesso al Fondo Farmaci Innovativi per il periodo residuale dei 36 mesi originariamente fissato”*

Criticità/osservazioni

- Cosa si intende per “classe”? Si fa riferimento alla classe ATC? Se sì, di quale livello? Oppure la classe ad es. di anticorpi etc..?

PROCEDURA DI ATTRIBUZIONE DEL REQUISITO DELL’INNOVATIVITA’ TERAPEUTICA

- *“Ogni eventuale modificazione dell’indicazione terapeutica alla quale era stato già attribuito il requisito dell’innovatività terapeutica, successivamente intervenuta nel processo di autorizzazione, rientra nel periodo di validità di 36 mesi originariamente riconosciuto”*

Criticità/osservazioni

- L’applicazione di tale criterio porta inevitabilmente ad una valutazione di carattere etico. Se la modificazione dell’indicazione già innovativa includesse pazienti con fascia d’età con bisogno terapeutico massimo e VAT importante oppure estendesse l’eleggibilità a soggetti con un livello di espressione della patologia più severo, questi potrebbero godere solamente per un periodo limitato/limitatissimo (a seconda del tempo residuo) dei benefici derivanti dal riconoscimento dello status innovativo semplicemente per un criterio arbitrario e senza alcuna motivazione di carattere scientifico.