

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

Abstract/note

Pur condividendo ampie parti del documento, vi sono passaggi che necessitano di ulteriori chiarimenti, probabilmente poiché il documento non è stato prima condiviso con gli Stakeholders di riferimento.

In qualità di Presidente di una Associazione di pazienti, ritengo utile segnalare alcuni argomenti di interesse generale che andrebbero dettagliati maggiormente, relativi esclusivamente all'innovatività terapeutica, ad esempio:

- Non pare coerente affermare che un farmaco non è innovativo per le patologie ad elevata prevalenza solo per questioni economiche, ovvero poter accedere al fondo innovativi. Va distinto il valore terapeutico, che andrebbe riconosciuto a prescindere, da eventuali incentivi che possono essere predisposti con altre modalità.
- Mancano diversi dettagli, al pari di una legge senza decreti attuativi. Ad esempio con quali metodiche si misura la QoL pz., il bacino dei "pazienti potenzialmente eleggibili alle cure", come predisporre studi di confronto tra molecole in commercio vs molecole con soli trials registrativi o approvazione condizionata, quali aspetti dipendono dalle decisioni di EMA e quali invece sono indagati a livello locale, per quale motivo gli outcomes dei PROs non sono menzionati, ed altro espresso nei commenti.
- Non viene illustrato la differenza tra approvazione di piena innovatività e approvazione condizionata poiché, la sensazione, è che molti farmaci che necessitano di ulteriori prove, potrebbero ricadere proprio nella approvazione condizionata.
- In generale, varrebbe la pena discutere sul ruolo del fondo innovativi le cui risorse, a volte inutilizzate, sono assorbite dalle regioni e riallocati su altre voci di bilancio. Viceversa se i fondi sono iper utilizzati, ovvero troppo pochi, le regioni, soprattutto in piano di rientro, le studiano tutte per esercitare controllo e, a volte, impongono prescrizioni contingentate su farmaci innovativi, sempre per ragioni di budget.
- Naturalmente esprimo l'auspicio che all'interno della commissione che valuta l'innovatività, possano essere inclusi rappresentanti delle Associazioni di pazienti che si occupano della patologia specifica anche solo per esprimere un parere di tipo consultivo, così come previsto dall'art. 11 del nuovo codice per la gestione dei conflitti di interessi AIFA.

Leg.

Nero= testo documento

Rosso = commenti

Ai fini della valutazione dell'attribuzione dell'innovatività terapeutica, un farmaco si considera innovativo in funzione dei risultati di efficacia e sicurezza derivanti dal confronto con le alternative terapeutiche disponibili all'interno del prontuario farmaceutico nazionale prima della sua introduzione, in una definita indicazione terapeutica.

Commento1: i risultati di efficacia e sicurezza, sono valutati sui risultati dei trials registrativi oppure si prendono in considerazione anche altre fonti? Es studi post registrativi o post approvazione condizionata per malattie rare?

Commento 2: Se non esistono alternative terapeutiche con quale modalità si procede?

Il processo di valutazione dell'innovatività terapeutica è un percorso multidimensionale, di natura tecnico-scientifica...

Commento: si ipotizza che i patient Report Outcomes, (PROs) non sono presi in considerazione non essendo strettamente considerato materiale tecnico scientifico: è corretta questa ipotesi? Quale spazio hanno i PROs?

Per patologia grave si intende una malattia o una condizione patologica in grado di determinare complicazioni letali o potenzialmente letali, indurre ospedalizzazioni ripetute, determinare una progressione della malattia ovvero causare una disabilità che compromette la qualità della vita dei pazienti.

Commento: come viene misurata la compromissione della qualità di vita dei pazienti?

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.

Commento: il numero di "pazienti potenzialmente trattabili" come si quantifica? Su quale base? Considerato che quasi sempre ci si basa su proiezioni di modelli matematici, per effettuare stime dei pazienti da curare, sono calcolati solo i pazienti già diagnosticati, oppure anche i pazienti non ancora diagnosticati?

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...

Commento: le malattie ad elevata prevalenza dovrebbero essere elencate nello specifico affinché gli stakeholder interessati ne siano a conoscenza

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.

Commento: affermazione discutibile. Pare che se ne faccia una questione economica che nulla c'entra con la definizione di farmaco innovativo. Un farmaco è innovativo oppure non lo è, ma si può ipotizzare una tipologia di rimborsabilità diversa dal fondo innovativi che non pesi sui bilanci regionali. In realtà andrebbe messa in discussione l'utilità del fondo innovativi, poiché accade spesso che le Regioni si accaparrano i residui del fondo innovativi e li usano per coprire voci di bilancio che nulla c'entrano con farmaci. La storia dell'epatite C insegna.

Infine, va esplicitato chiaramente come si calcola la platea dei "potenzialmente eleggibili": la storia dell'epatite C insegna ancora: dalle stime di "1 milione e oltre di pazienti da curare" ora si evince che ne abbiamo curati meno di 300.000 e quasi ripulito il bacino di eleggibili noti.

Il titolare dell'AIC può richiedere l'attribuzione del requisito dell'innovatività terapeutica qualora il medicinale, nella specifica indicazione terapeutica, abbia dimostrato rispetto alle alternative terapeutiche (se presenti), di essere in grado di determinare la guarigione o di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o di rallentare la progressione della malattia o di migliorare la qualità della vita dei pazienti relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona, incluse le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative, nel caso specifico di malattie rare e ultra-rare.

Commento: a parte la guarigione, risultato indiscutibile, dovrebbe essere reso noto come si misurano i vari miglioramenti elencati, clinici e/o di QoL

VANTAGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO

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..

Commento: sarebbe coerente specificare cosa si intende per qualità...: studi monocentrici, multicentrici, doppio cieco, ecc. ecc.

La valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto si basa sul confronto tra risultati di efficacia e sicurezza registrati per il medicinale oggetto di valutazione rispetto alle opzioni terapeutiche, se disponibili. Tale confronto si compone o nell'ambito di una sperimentazione clinica di tipo comparativo diretto con il medicinale oggetto di valutazione oppure ad esito di una comparazione indiretta con adeguata metodologia statistica.

Commento: si potrebbe eccepire che mettere a confronto un farmaco che dispone di studi post marketing, con uno che ha solo studi di trials registrativi, non restituisce una valutazione completa e affidabile. A meno che non esista un GAP nelle performance indiscutibile.

Nella valutazione del medicinale nell'indicazione in esame, la CSE terrà conto della dimensione dell'effetto del beneficio clinico nonché della validità dell'endpoint primario o secondario previsti nell'ambito della sperimentazione clinica,

Commento: la CSE, fa una valutazione indipendente di natura locale che prescinde dalla valutazione di EMA, oppure si attiene alla opinione della Agenzia Europea?

Importante: maggiore efficacia statisticamente dimostrata 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 opzioni terapeutiche disponibili 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 relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona¹ derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia;

Commento: misurare il rallentamento della malattia in termini di mesi o anni, ed in quanto tempo, al di fuori dei trials registrativi o con approvazione condizionata non è semplice e implica a volte diversi anni per stabilirlo con ragionevole precisione, mentre misurare il vantaggio in QoL può essere molto più rapido e potrebbe essere già oggetto di misurazione nei trial clinici. Sarebbe opportuno dare un peso diverso ai due aspetti, QoL e progressione della malattia, poiché potremmo avere farmaci che migliorano la QoL ma non la progressione, oppure viceversa.

Riguardo alla valutazione della qualità delle prove relativa a indicatori sulla qualità della vita che concorrono alla definizione del beneficio clinico del medicinale, i risultati devono derivare dall'uso di scale che hanno ottenuto una validazione nella popolazione italiana o ad essa assimilabile, attraverso l'utilizzo di una metodologia di rilevazione ed analisi rigorosa.

Commento: sarebbe opportuno specificare quali sarebbero le "scale" menzionate ed a quale metodologia si fa riferimento.

Per i farmaci con indicazione per malattie rare e ultra-rare, nella valutazione delle 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 è 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.

Commento: non è chiaro se gli studi comparativi vanno fatti aldilà degli studi registrativi che valuta EMA e andrebbe cmq specificato la % di pazienti da reclutare in ragione del numero di pazienti con malattia rara o ultra-rara.

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".

Commento: sarebbe altamente auspicabile aggiungere "indipendentemente dalle decisioni ed opinioni della Agenzia Europea del Farmaco"

