

Osservazioni alla Consultazione Pubblica di AIFA sui Criteri di Innovatività

Oggetto: Proposte di revisione dei criteri per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica

Egregio Presidente e Membri della Commissione Scientifica ed Economica di AIFA,

in riferimento alla consultazione pubblica relativa ai “Criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti” [redacted] desidera sottoporre alcune osservazioni tecniche con l'obiettivo di favorire l'implementazione di criteri di valutazione trasparenti, coerenti con le *best practice* internazionali e in grado di incentivare l'innovazione terapeutica in modo equo.

1. Epidemiologia e Sottopopolazioni

Il documento attuale esclude automaticamente le patologie ad alta prevalenza dall'accesso al riconoscimento dell'innovatività (Pag. 2 primo paragrafo). Tuttavia, la prevalenza aggregata non sempre riflette i bisogni terapeutici specifici di sottopopolazioni con esigenze non soddisfatte.

Proposte:

Si dovrebbe evitare di menzionare esempi di patologie ad alta prevalenza (diabete, BPCO, iperlipidemia ecc) per non introdurre esclusioni rigide. In mancanza di definizioni specifiche ed ancorate ad evidenze scientifiche, si rischierebbe di non poter includere nel concetto di “innovativo” farmaci su specifiche sottopopolazioni di malattie ad alto impatto epidemiologico.

Riteniamo quindi necessario prevedere la possibilità di riconoscere l'innovatività per sottogruppi di pazienti con bisogni clinici distinti all'interno di patologie più ampie, specificando che la prevalenza citata fa riferimento alla specifica indicazione oggetto della richiesta di innovatività, non della patologia in generale.

2. Bisogno Terapeutico

Nella premessa di pagina 3 primo paragrafo, si afferma che: “rispetto alla specifica indicazione terapeutica del medicinale in valutazione, le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico sono le seguenti: ...”. In riferimento al primo punto ‘precedenti linee di trattamento’, il testo lascia pensare che avere alternative valide in precedenti linee di trattamento limiterebbe l'ottenimento di un bisogno terapeutico elevato. Questo potrebbe penalizzare nuovi farmaci sviluppati per pazienti in linee successive proprio con l'obiettivo di venire incontro al bisogno di pazienti che non rispondono a linee precedenti. Pertanto, indicazioni su linee avanzate di terapia spesso si rivolgono proprio a colmare una mancanza di alternative per specifici pazienti in condizioni patologiche severe, il che contrasta con quanto definito nel testo in riferimento sia alla gravità della malattia (più severa in linee di trattamento avanzato) sia in termini di assenza di alternative (a fallimento di farmaci efficaci in linee precedenti non vi sono altre possibilità di cura).

Inoltre, in riferimento alla definizione proposta a pag. 4 penultimo paragrafo: “In generale, la sussistenza della connotazione di ‘alternativa terapeutica’ si basa sul presupposto che il medico, di fronte ad uno dato paziente, potrebbe scegliere indistintamente tra l’impiego del medicinale oggetto di valutazione o l’alternativa terapeutica”, si ritiene che l’uso del termine ‘indistintamente’ nella definizione di ‘alternativa terapeutica’ possa creare un certo grado di confusione, poiché implica un’equivalenza tra le opzioni, mentre il concetto di alternativa terapeutica è proprio l’oggetto della valutazione.

Proposte:

Sarebbe opportuno chiarire che la valutazione del bisogno terapeutico non deve dipendere dalla presenza di alternative nelle linee precedenti, ma sulla base delle necessità della popolazione target del medicinale in esame per la specifica indicazione.

Per maggiore chiarezza, si suggerisce la seguente modifica in relazione a quanto riportato a pag. 4 penultimo paragrafo: “In generale, è connotata come ‘alternativa terapeutica’ la terapia (o l’intervento) che il medico, di fronte a un dato paziente, prescriverebbe se il medicinale oggetto di valutazione non fosse disponibile”.

3. Innovatività terapeutica: Bisogno terapeutico “Importante” e Vantaggio terapeutico “Moderato”

Si ritiene molto positivo il fatto che la valutazione della validità delle opzioni terapeutiche ai fini della determinazione del bisogno terapeutico includa, oltre alla “risposta terapeutica”, anche il profilo di sicurezza insoddisfacente.

Tuttavia, a pagina 7 secondo paragrafo si riporta: “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’”.

Analizzando le 156 indicazioni innovative o innovative condizionate valutate da AIFA secondo i criteri di innovatività del 2017 (Report innovatività AIFA del 28 febbraio 2025), 76 di queste hanno ottenuto la *full innovation* e 80 la condizionale (specchietto di seguito, completo di sottoanalisi per orfani e oncologici). Applicando le nuove regole, delle 156 indicazioni, solo 71 soddisferebbero i criteri di elezione per l’accesso al fondo (43 *full innovative* e 28 condizionate).

La nuova classificazione rischia pertanto di ridurre drasticamente il numero di medicinali che possono ottenere il riconoscimento di innovatività, in contraddizione con lo spirito positivo della norma di includere anche innovativi condizionati.

NB: le elaborazioni riportate necessiterebbero di ulteriori approfondimenti metodologici, non possibili a causa dei tempi ristretti della consultazione.

Innovative products as of 28 Feb 2025			
ALL			
	TOTAL	FULL	CONDITIONAL
old criteria	156	76	80
new criteria	71	43	28
Δ new vs old	-54%	-43%	-65%
<i>n excluded</i>	85	33	52
ORPHAN			
	TOTAL	FULL	CONDITIONAL
old criteria	65	35	30
new criteria	37	24	13
Δ new vs old	-43%	-31%	-57%
<i>n excluded</i>	28	11	17
ONCOLOGICAL			
	TOTAL	FULL	CONDITIONAL
old criteria	96	42	54
new criteria	32	18	14
Δ new vs old	-67%	-57%	-74%
<i>n excluded</i>	64	24	40

Proposte:

Riteniamo che sarebbe importante garantire che l'*unmet need* moderato continui a poter accedere all'innovatività, in particolare per malattie gravi o con impatti significativi sulla qualità della vita. Ciò potrebbe semplicemente essere reso possibile mantenendo la discrezionalità di esito "caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati".

Note aggiuntive sul criterio Vantaggio Terapeutico:

A pag 4 nel capitolo "Vantaggio terapeutico aggiunto" si dice "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".

Si suggerisce di eliminare questo riferimento in quanto il criterio di qualità delle prove è un criterio a sé stante e come tale andrebbe considerato per evitare di avere un approccio di valutazione non congruo (in particolare sulle terapie a minore prevalenza/incidenza).

Sarebbe auspicabile, coerentemente con quanto espresso in legge di bilancio e nella premessa del documento sui criteri di innovatività, un'ulteriore specifica sulla tecnologia di produzione del principio attivo, sul suo meccanismo d'azione, sulla modalità della sua somministrazione e sull'impatto organizzativo o sul percorso del paziente che le nuove terapie possono portare.

In questo contesto, si evidenzia una criticità relativa all'attribuzione del rating di "Non Valutabile", che esclude dal riconoscimento dell'innovatività farmaci per i quali esiste un beneficio clinico, ma la cui entità non è quantificabile con i metodi tradizionali.

4. Confronti Indiretti e Valutazione della Qualità delle Prove

Il **GRADE** (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) è un noto sistema internazionale utilizzato per valutare la qualità delle evidenze scientifiche DIRETTE. Ad oggi il GRADE non è in grado di valutare la qualità delle evidenze INDIRETTE (ITC, *Indirect Treatment Comparison*), se non nel caso delle metanalisi a rete.¹

Per rigore metodologico, sarebbe auspicabile non citare nel documento l'utilizzo del GRADE per la valutazione di evidenze INDIRETTE, in coerenza anche con le decisioni prese nelle valutazioni JCA.

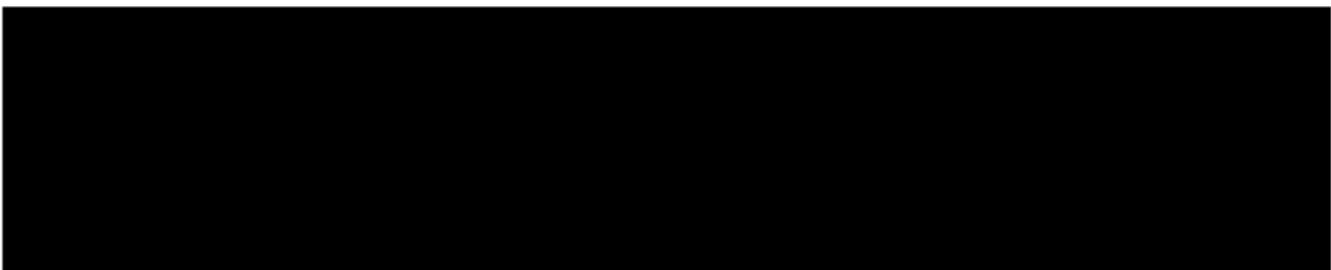
Sempre riguardo alla valutazione della qualità delle prove a pagina 6 si specifica che “con riferimento alla valutazione della qualità delle prove relativa a indicatori sulla qualità della vita che concorrono alla definizione del beneficio clinico del medicinale, i risultati devono derivare dall'uso 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”. Si ritiene che, per quanto auspicabile, l'obbligo di avere una validazione delle scale nella popolazione italiana rischi di essere troppo restrittivo e peraltro non previsto dalle Linee-Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale che specifica “Al fine di considerare i risultati sull'impatto sulla qualità della vita dei pazienti, verranno valutati gli aspetti metodologici relativi alla raccolta dei dati HRQoL, al disegno dello studio, nonché alla rilevanza clinica dei risultati raggiunti dati relativi all'impatto sulla qualità della vita, attraverso l'utilizzo di scale validate a livello internazionale ... Le modalità per la conduzione della ricerca e identificazione delle informazioni sulla qualità della vita dovranno essere dettagliatamente descritte, in particolare in termini di popolazione considerata e modalità di “elicitazione” delle preferenze (metodi diretti e indiretti). Laddove possibile, si richiede l'utilizzo di dati riferiti al contesto italiano.

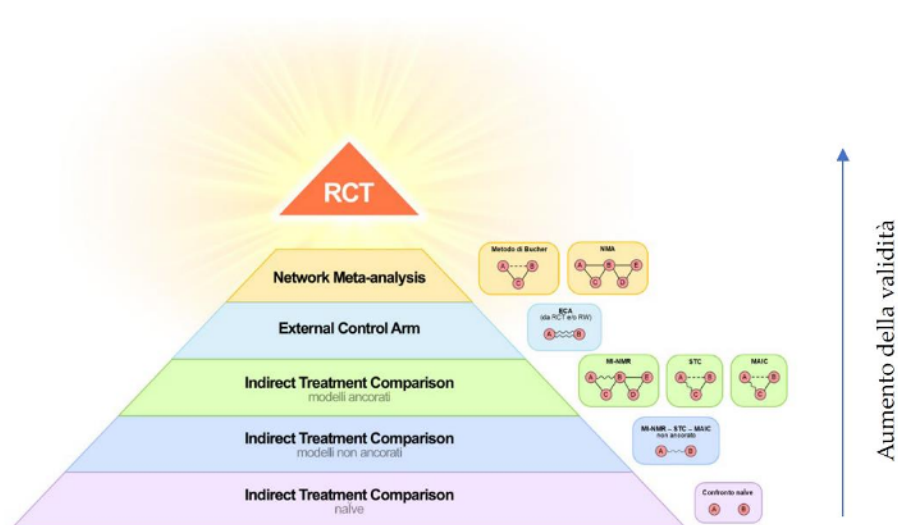
Proposte:

Considerato che qualsiasi modello di ITC metodologicamente ben condotto ha un livello di evidenza sicuramente più basso di un RCT, si suggerisce di graduare le evidenze ITC seguendo quanto suggerito dalle indicazioni delle linee guida HTA Coordination Group (HTACG) adottate l'8 marzo 2024² [REDACTED]

Si suggerisce pertanto di assegnare un livello di evidenza dei modelli di ITC (ben condotti metodologicamente) basandosi sulla piramide delle evidenze [REDACTED] come segue (si veda quanto riportato nella figura sotto per maggiori dettagli):

- Evidenza Molto bassa --> Modelli non ancorati
- Evidenza al massimo Basso --> Modelli ancorati *study-level* (es. MAIC o STC)
- Evidenza al massimo Moderata --> Modelli ancorati *patient-level* (es. *external control arm*) o metanalisi a rete





Si propone di seguito una modifica del testo a pagina 6 ultimo paragrafo:

“Tenuto conto dell’implementazione del Regolamento (UE) 2021/2282, nei casi in cui non sia stato possibile sviluppare un disegno sperimentale con confronto diretto, sarà possibile prendere in considerazione anche evidenze indirette con adeguata metodologia statistica a supporto del valore del nuovo trattamento. Dato che ad oggi il sistema GRADE non è ancora stato sviluppato in pieno per valutare ogni tipo di modello di confronto indiretto, la valutazione delle evidenze indirette avverrà seguendo le indicazioni delle linee guida dell’HTA Coordination Group (HTACG) adottate l’8 marzo 2024 e

nel seguente modo:

- le evidenze indirette provenienti da modelli non ancorati avranno un livello di evidenza molto basso;
- le evidenze indirette provenienti da modelli ancorati *study-level* avranno un livello di evidenza al massimo basso;
- i restanti modelli ancorati *patient-level* e le metanalisi a rete avranno un livello di evidenza al massimo moderato.”

Con riferimento alla qualità delle prove relativa a indicatori sulla qualità della vita che concorrono alla definizione del beneficio clinico del medicinale, si suggerisce di modificare il testo nel modo seguente “Con riferimento alla qualità delle prove relativa a indicatori sulla qualità della vita, i risultati devono derivare dall’uso di scale validate a livello internazionale, attraverso l’utilizzo di una metodologia di rilevazione ed analisi rigorosa, e si ritiene auspicabile che tale validazione sia avvenuta nella popolazione italiana o ad essa assimilabile”.

Conclusione

apprezza l’impegno di AIFA nell’aggiornare i criteri di innovatività per garantire un sistema di accesso ai farmaci innovativi più equo ed efficiente. Riteniamo che le proposte sopra esposte possano migliorare ulteriormente il quadro di valutazione, garantendo

che i farmaci innovativi siano riconosciuti in modo coerente con le necessità cliniche dei pazienti e con le migliori pratiche internazionali di HTA.

NOTA

L'innovazione in ambito farmaceutico è generalmente definita come l'introduzione di una nuova tecnologia o terapia che determina un miglioramento significativo rispetto alle opzioni esistenti, in termini di efficacia clinica, sicurezza, qualità della vita o efficienza del sistema sanitario.

L'innovazione può essere incrementale (miglioramenti progressivi rispetto a terapie esistenti) o radicale (introduzione di un trattamento con un nuovo meccanismo d'azione o che cambia la gestione di una patologia).

Si ritiene fondamentale chiarire, in una nota preliminare al documento, che i criteri esposti si riferiscono esclusivamente alla valutazione dei farmaci per l'accesso al Fondo per i Farmaci Innovativi e che l'esclusione dal fondo non equivale alla negazione dell'innovatività di un medicinale. Un medicinale può essere considerato innovativo sulla base delle sue caratteristiche di efficacia e impatto clinico relativi, indipendentemente dal fatto che acceda o meno a tale fondo.

Ad esempio, un medicinale con valore terapeutico aggiunto per una patologia ad alta prevalenza può rappresentare un'innovazione, migliorando gli esiti clinici per un'ampia popolazione di pazienti, ma potrebbe non rientrare nei criteri di accesso al Fondo, che privilegia patologie a medio-bassa diffusione. È essenziale evitare che l'interpretazione dei criteri porti a un'equivalenza errata tra accesso al fondo e riconoscimento dell'innovatività del farmaco stesso.

Restiamo a disposizione per eventuali approfondimenti e ringraziamo per l'opportunità di contribuire a questa importante consultazione pubblica.

