



FONDAZIONE GIMBE/ Sotto la lente i nuovi criteri Aifa sull'innovazione terapeutica

Innovativi, più trasparenza

Manca reporting pubblico sul processo decisionale per assegnare i fondi

Nell'ambito delle attività dell'Osservatorio per la sostenibilità del Servizio sanitario nazionale, a seguito delle numerose richieste pervenute da società scientifiche, associazioni di pazienti e industria, la Fondazione Gimbe ha effettuato una valutazione indipendente della determina Aifa 1535/2017 e monitorato la sua applicazione rispetto al riconoscimento dell'innovatività e al conseguente accesso al fondo per l'innovazione assegnato dalla legge di Bilancio 2017.

Considerata la possibilità di effettuare (antegrugni, aggiornamenti e revisioni in tempi successivi) prevista dalla determina Aifa, la Fondazione Gimbe formula alcune proposte per la prossima revisione e suggerisce una modalità per rendere trasparente il reporting del processo di valutazione.

Documento della Cts (10 luglio 2017). I nuovi criteri definiti da Aifa per valutare l'innovazione terapeutica rappresentano un'evoluzione metodologica, oltre che un superamento normativo di questo documento, che tuttavia non è stato formalmente annullato né dalla determina 519/2017, né dal suo aggiornamento 1535/2017, che anzi lo richiamano nella premessa. È auspicabile che la prossima revisione della determina ne sancisca esplicitamente il definitivo superamento al fine di evitare sovrapposizioni: si tratta infatti di due documenti tecnici con lo stesso obiettivo, con metodi differenti per valutare l'innovatività dei farmaci.

Classificazione del bisogno terapeutico e del valore terapeutico aggiunto. La Fondazione Gimbe suggerisce di abolire il livello "moderato" per varie motivazioni:

- il livello "moderato" non viene preso in considerazione nella procedura di valutazione, che fa riferimento solo ai livelli "massimo" o "importante" (ai fini del riconoscimento della innovatività) e "scasso" o "assente" (ai fini del non riconoscimento della innovatività);
- le differenze con le categorie di valutazione adiacenti ("importante" e "scasso") sono estremamente sfumate;
- l'utilizzo di scale con un numero dispari di tetti aumenta la probabilità, in caso di incertezze, di collocare il giudizio nella categoria mediana; nella procedura di valutazione questo può alimentare le esitazioni intermedie da valutare caso per caso, il conseguente processo di discrezionalità e i possibili contenziosi;
- la scala a 5 tetti è disallineata rispetto a quella del Grade (4 tetti), utilizzata per valutare la qualità delle prove.

Outcome in oncologia. È opportuno dettagliare quali riferimenti vengono utilizzati

I criteri per l'inclusione negli elenchi

1. Bisogno terapeutico. Condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto e indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

● **Massimo:** assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.

● **Importante:** 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 alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.

● **Scasso:** presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto elevato su esiti clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.

● **Assente:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

2. Valore terapeutico aggiunto. Determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

● **Massimo:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (se disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.

● **Importante:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio 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 di erità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della

vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggerite di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

● **Scasso:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente non rilevanti oppure di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

● **Assente:** assenza di un beneficio clinico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

3. Qualità delle prove. La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco in relazione alla specifica indicazione dipende dalla qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta.

L'Aifa ha adottato il metodo Grade (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) che classifica la qualità delle evidenze in quattro categorie:

- **Alta**
- **Moderata**
- **Bassa**
- **Molto bassa.**

© FARMACI E PATRIZIA



Tabella 1 - Elenco farmaci innovativi (al 1° agosto 2017)

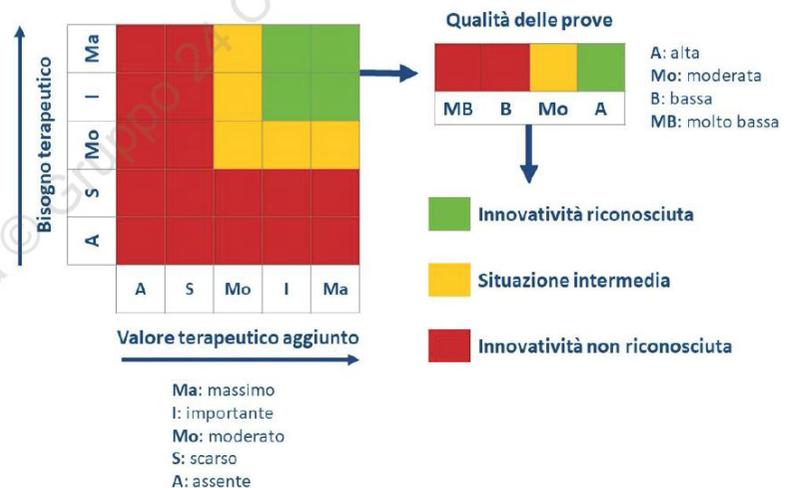
Tipologia	Farmaco	Principio attivo	Status al 21 dicembre 2016
Non oncologico	Olyso	Simeprevir	Innovatività potenziale
Oncologico	Perjeta	Pertuzumab	Innovatività importante
Oncologico	Abiraxane	Nab paclitaxel	Innovatività importante
Non oncologico	Sovaldi	Sofosbuvir	Innovatività importante
Non oncologico	Viekirax	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir	Innovatività importante
Non oncologico	Exviera	Dasabuvir	Innovatività importante
Oncologico	Zydelig	Idalablis	Innovatività
Oncologico	Imbruvica	Ibrutinib	Innovatività
Oncologico	Opdivo	Nivolumab	Innovatività
Oncologico	Keytruda	Pembrolizumab	Innovatività
Non oncologico	Daklinza	Daclatasvir	Innovatività
Non oncologico	Kalydeco	Ivacaftor	Innovatività
Non oncologico	Harvoni	Ledipasvir + Sofosbuvir	Innovatività
Non oncologico	Strinvelis	Cellule autologhe CD34+	Innovatività
Non oncologico	Eplusia	Sofosbuvir + Valgatasvir	Non inserito
Non oncologico	Zepatier	Elasvir + Grazoprevir	Non inserito
Non oncologico	Spinraza	Nusinersen	Non inserito
Non oncologico	Maviret	Glecaprevir + Pibrentasvir	Non inserito

La tabella di marcia per la valutazione

Procedura di valutazione	Esiti della valutazione
Il giudizio di Innovatività viene formulato utilizzando la valutazione multidimensionale (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto, qualità delle prove), in relazione alla combinazione dei giudizi assegnati.	● Riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica, a cui sono associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, i benefici economici previsti dalla legge di Bilancio 2017 e l'inserimento nei Prontuari terapeutici regionali.
● Innovatività riconosciuta , in relazione alle singole indicazioni, se bisogno terapeutico e valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "Massimo" o "Importante" e qualità delle prove "Alta".	● Riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale) in relazione alla singola indicazione terapeutica, che comporta l'inserimento nei Prontuari terapeutici regionali, senza i benefici economici previsti dalla legge di Bilancio 2017.
● Innovatività non riconosciuta , se bisogno terapeutico e/o valore terapeutico aggiunto "Scasso" o "Assente", oppure qualità delle prove "Bassa" o "Molto bassa".	● Mancato riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica.
Le situazioni intermedie vengono valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati.	

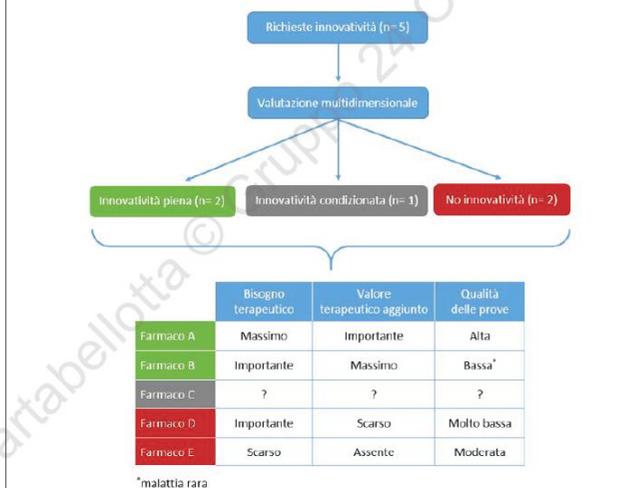
© FARMACI E PATRIZIA

Figura 1 - Valutazione multidimensionale



Modificato dal grafico ideato da Giuseppe Recchia. In: Di Marzo S. AboutPharma 2017 n. 148-28-30

Figura 2 - Flow Aifa



La valutazione multidimensionale della determina Aifa non riporta i criteri per l'attribuzione della innovatività condizionata

nelle diverse tipologie di tumori per "pesare" la variabile correlazione ben documentata in letteratura tra progression free survival, disease free survival (e altri end-point surrogati) con la overall survival.

Innovatività condizionata rispetto alle 3 variabili previste dalla valutazione multidimensionale, al momento non disponibili nella determina 1535/2017 (figura 1). Inoltre, sarebbe opportuno precisare con quali modalità le Regioni che non dispongono di un prontuario terapeutico regionale debbano gestire tali farmaci.

● **Malattie rare.** Considerato che «nella valutazione della qualità delle prove [...] in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, l'innovatività può essere attribuita anche sulla base di prove di qualità "bassa"» è opportuno aggiungere anche prove di qualità "intermedia".

● **Innovatività riferita alla singola indicazione terapeutica.** Nella determina 1535/2017 il concetto di innovatività viene sempre riferito alla singola indicazione terapeutica, tranne nella valutazione dei farmaci innovativi. L'Aifa pubblica periodicamente online gli elenchi dei farmaci innovativi: dei 18 farmaci inseriti nell'elenco del 10 ottobre 2017 (tabella 1), 14 erano già presenti nell'ultimo elenco pre-determina 519/2017, pubblicato il 21 dicembre 2016.

Purtroppo, contrariamente a quanto riportato dalla determina, sul sito web dell'Aifa non è disponibile alcun documento che permetta di verificare l'applicazione del metodo multidimensionale per valutare l'innovatività dei farmaci che accedono ai fondi dedicati. In altri termini, rispetto al

l'ultimo elenco pre-determina, è impossibile risalire alle motivazioni con cui l'Aifa, applicando i nuovi criteri di valutazione, non ha confermato l'innovatività a 8 farmaci, ha confermato l'innovatività a 14 farmaci, ha assegnato l'innovatività a 4 nuovi farmaci non presenti nell'elenco del 21 dicembre 2016.

processi decisionali sui farmaci finali del processo di valutazione (riconoscimento dell'innovatività, riconoscimento dell'innovatività condizionata, mancato riconoscimento dell'innovatività).

In assenza di un reporting trasparente, infatti, il processo decisionale rimane implicito e rischia di alimentare il dubbio che la determina rappresenti solo un documento formale, ma le scelte siano determinate da altri fattori. La figura 2 suggerisce come rendere trasparente il reporting del processo di valutazione, che dovrebbe essere periodicamente reso disponibile per tutti i farmaci per i quali viene fatta richiesta di riconoscimento dell'innovatività, con la facoltà dell'azienda titolare di anonimizzare il nome dei farmaci ai quali non viene riconosciuta l'innovatività.

Considerato che in tutti i