

Scheme for the preparation of the dossier for the request of innovativeness of the drugs

Carmine Pinto,¹ Giovanni Pappagallo,² Nicola Normanno,³
Romano Danesi,⁴ Claudio Jommi,⁵ Giovanni Ravasio⁶

¹ Clinical Cancer Centre, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

² Esperto Epidemiologia e Metodo Grade

³ Dip. Ricerca Ist. Naz. Tumori - IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

⁴ Farmacologia Clinica AOU Pisana - Pisa

⁵ Dip. Scienze Farmaco Univ. Studi Piemonte Orientale e CERGAS-SDA Bocconi, Milano

⁶ Editore Economia Sanitaria

AIFA resolutions 519-2017 and 1535-2017 stated the criteria for the classification of innovative drugs (oncological and nononcological) and the related assessment procedures. Moreover, they provided our NHS with a multi-dimensional (unmet need, added value and quality of evidence) evaluation model based on explicit and transparent decision-making processes.

One year after the publication of the criteria (as expected in the documents attached to the resolutions), CTS-AIFA considered appropriate to verify the internal consistency of the model and to start a discussion on possible adjustments.

A multidisciplinary Working Group has been established to involve public and private stakeholders of our Health System in a reasoning about strengths, weaknesses and opportunities. Thus, the Working Group provided a "Scheme for the preparation of the dossier for the request of innovativeness" available to Pharmaceutical Companies to standardize and speed up the processes of evaluation of these drugs before the introduction in the NHS.

This scheme is generally applicable to each drug candidate to "innovativeness". A special focus is devoted to oncology medicines with annotations for the preparation of the dossier, accounting for changes taking place in the oncology assessment.

1. VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITÀ: SCENARIO ATTUALE

In data 31 marzo 2017 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato – ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016 n. 232 - Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017¹ – la determina 519/2017 relativa ai **"Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi"**.²

Parte integrante della determina sono: l'allegato 1 (successivamente aggiornato con la determina 1535/2017)³ che oltre ai criteri per la classificazione riporta la procedura di valutazione e le indicazioni per la permanenza del requisito dell'innovatività; l'allegato 2 con il modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività.

Due fondi dedicati. La determina è correlata ai comma 400 e 401 legge 232/2016 che ha istituito due fondi con una dotazione di 500 milioni di euro annui ciascuno per il concorso al rimborso alle Regioni, rispettivamente per l'acquisto di medicinali innovativi e di farmaci oncologici innovativi. Il fondo per medicinali oncologici innovativi è finanziato per gli anni 2017-2019 integralmente

mediante l'utilizzo delle risorse del comma 393 legge 232-2016 (pari a 1.000 milioni di euro); mentre quello dei farmaci innovativi è finanziato dalle risorse del comma 393 per 325 milioni di euro nel 2017, 223 milioni nel 2018 e 164 milioni nel 2019 e per la restante parte dalle risorse destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano Sanitario Nazionale (art.1, comma 34 legge 662-1996).⁴

Inoltre la legge 232-2016 ha stabilito che:

- **il requisito di innovatività permane per un periodo massimo di 36 mesi** (comma 403);
- i farmaci riconosciuti come innovativi/oncologici innovativi sono soggetti a monitoraggio dei registri AIFA (comma 404);
- le risorse dei due fondi per gli innovativi sono versate in favore delle Regioni in proporzione alla spesa sostenuta dalle medesime per l'acquisto di tali medicinali (comma 405);
- la spesa per l'acquisto dei farmaci innovativi/oncologici innovativi concorre al raggiungimento del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l'ammontare eccedente annualmente l'importo di ciascuno dei due fondi dedicati (comma 406).

Criteri per la valutazione dell'Innovatività

Il documento sui criteri precisa, nell'introduzione, che l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un medicinale per una specifica indicazione, la relativa ammissione alla rimborsabilità e il possibile riconoscimento dell'innovatività, pur basandosi sostanzialmente sulle stesse evidenze, rappresentano tre procedure distinte, tra le quali non esiste una consequenzialità automatica.

I principali obiettivi della normativa sull'innovatività sono: garantire un rapido accesso, armonizzandolo sul territorio nazionale, ai farmaci valutati innovativi, incentivandone lo sviluppo.

Target dell'innovatività. Il carattere di innovatività attribuito da AIFA, previo parere della CTS, riguarda i farmaci (che dimostrino un valore terapeutico aggiunto rispetto alle altre terapie disponibili) per patologie gravi (intese come malattie ad esito potenzialmente mortale, oppure che inducano ospedalizzazioni ripetute, o che pongano il paziente in pericolo di vita o che causino disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita).

Inoltre, AIFA ritiene che il modello di valutazione dell'innovatività debba essere unico per tutti i farmaci ma che potrà prevedere, qualora si rendesse necessario, l'utilizzo di ulteriori indicatori specifici.

Approccio multidimensionale. Il modello proposto prevede una valutazione che tenga conto di tre elementi fondamentali:

1. Bisogno terapeutico
2. Valore terapeutico aggiunto
3. Qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici

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

Ai fini del riconoscimento dell'innovatività, il bisogno terapeutico può essere graduato in cinque livelli (descritti nella sezione specifica dell'allegato 2 Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività, riportato in figura 1 a pag. 6):

- Massimo
- Importante
- Moderato
- Scarso
- Assente

Valore terapeutico aggiunto. E' 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.

Ai fini del riconoscimento dell'innovatività del farmaco in relazione all'indicazione specifica il valore terapeutico aggiunto può essere graduato in cinque livelli (descritti nella sezione specifica dell'allegato 2 Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività, riportato in figura 1):

- Massimo
- Importante
- Moderato
- Scarso
- Assente

Outcome in Oncologia. Il documento precisa che per i farmaci oncologici il gold standard è la sopravvivenza globale (Overall Survival - OS). La mancanza di dati di OS dovrà essere adeguatamente giustificata e, in relazione al tipo di neoplasia ed al setting terapeutico, potranno essere considerati:

- la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival - PFS),
- la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival - DFS),
- la durata della risposta completa,
- altri esiti surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico.

Nella valutazione dell'adeguatezza dell'esito selezionato, si terrà conto anche del relativo profilo di tossicità.

Qualità delle prove. La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco in relazione alla specifica indicazione dipende dalla qualità delle

MODULO PER LA RICHIESTA DEL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ ALLEGATO 2

BISOGNO TERAPEUTICO		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
Moderato	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente	<input type="checkbox"/>
Scarso	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
<i>Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto della richiesta, per la cui più specifica trattazione di rimanda al dossier di prezzo e rimborso</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
Massimo	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale	<input type="checkbox"/>
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 (R/B) 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	<input type="checkbox"/>
Moderato	Maggiore efficacia di entità 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 suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili	<input type="checkbox"/>
Scarso	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<input type="checkbox"/>
Assente	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto della richiesta, per la cui più specifica trattazione di rimanda al dossier di prezzo e rimborso • In questa sezione viene descritta l'entità del beneficio clinico del farmaco in valutazione rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto • Per i farmaci oncologici il gold standard è la sopravvivenza globale (Overall Survival - OS). La mancanza di dati di OS dovrà essere adeguatamente giustificata e, in relazione al tipo di neoplasia ed al setting terapeutico, potranno essere considerati la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival - PFS), la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival - DFS), la durata della risposta completa o altri esiti surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico. • Nella valutazione dell'adeguatezza dell'esito selezionato, si terrà conto anche del relativo profilo di tossicità. 		
QUALITÀ DELLE PROVE		
Alta	<input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>
Bassa	<input type="checkbox"/>	Molto bassa <input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Descrivere brevemente e sinteticamente le evidenze a supporto della richiesta, per la cui più specifica trattazione di rimanda al dossier di prezzo e rimborso • In questa sezione deve essere descritta la qualità delle prove fornite a supporto della richiesta del riconoscimento dell'innovatività • Per la descrizione della qualità delle prove deve essere utilizzato il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series) 		

Figura 1

prove scientifiche portate a supporto della richiesta. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA ha deciso di adottare il metodo GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.⁵ In base a tale valutazione (come indicato nella sezione specifica dell'allegato 2 Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività, riportato in figura 1 a pag.6), la qualità potrà risultare:

- Alta
- Moderata
- Bassa
- Molto bassa

Procedura di valutazione

Per il riconoscimento del requisito di innovatività del farmaco in relazione alla singola indicazione, deve essere sottomessa dall'Azienda titolare dell'AIC una richiesta utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA (allegato 2 Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività, riportato in figura 1 a pag.6).

A prescindere dalla presentazione di una richiesta, in presenza di evidenze scientifiche, AIFA previo parere della CTS potrà valutare l'innovatività di un farmaco in relazione ad una indicazione specifica. Il giudizio di innovatività formulato in base al profilo derivante dall'insieme delle valutazioni dei parametri già indicati (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove) prevede per i farmaci in relazione alle singole indicazioni, tre casi:

- **Innovatività riconosciuta**, in presenza di un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto, entrambi di livello "Massimo" o "Importante", ed una qualità delle prove "Alta".
- **Innovatività non riconosciuta**, in relazione ad un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come "Scarso" o "Assente", oppure di una qualità delle prove giudicata "Bassa" o "Molto bassa".
- **Situazioni intermedie**, che saranno valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati (**tra queste rientrano situazioni con riconoscimento dell'innovatività condizionata o potenziale, situazioni per le quali attualmente AIFA non esplicita specifici criteri di riconoscimento**).

In figura 2 viene riportata la schematizzazione delle possibili combinazioni della valutazione multidimensionale per il riconoscimento dell'innovatività.⁶

Farmaci con indicazione per malattie rare o con tassi di prevalenza ad esse assimilabili. Nella valutazione della qualità delle prove di tali farmaci si terrà conto della oggettiva difficoltà di condurre studi clinici gold standard e di adeguata potenza. In tali casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, sarà possibile attribuire l'innovatività anche sulla base di prove di qualità "Bassa".

SCHEMATIZZAZIONE DELLE POSSIBILI COMBINAZIONI DELLA VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ

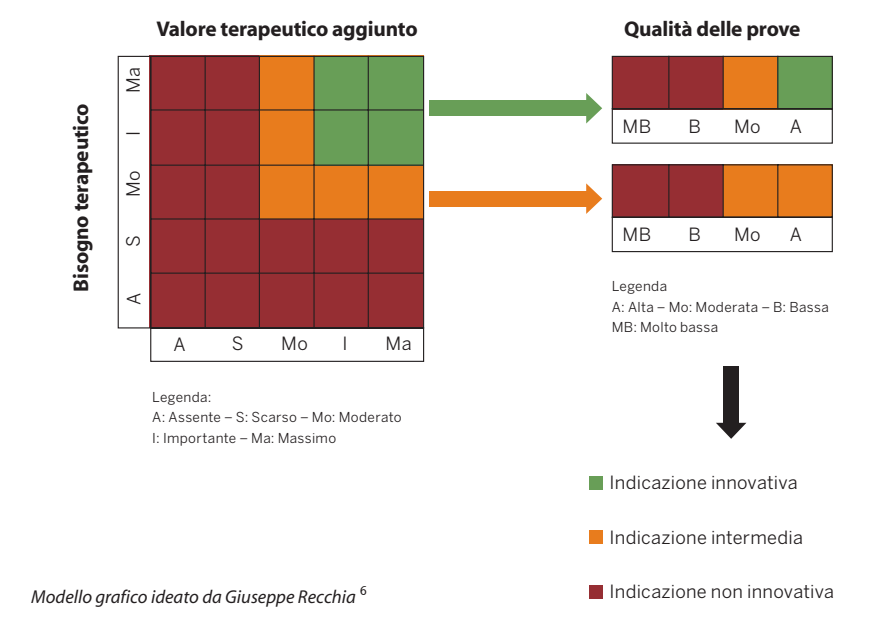


Figura 2

ESEMPIO DI VALUTAZIONE CON GIUDIZIO FINALE QUALE FARMACO INNOVATIVO

Medicinale: SPINRAZA (nusinersen)

Indicazione: Spinraza è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	X
Commento: Spinraza (nusinersen, ISIS 396443) rappresenta il primo farmaco con indicazione specifica per atrofia muscolare spinale (SMA), malattia a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da degenerazione dei motoneuroni alfa presenti nelle corna anteriori del midollo spinale. La SMA rappresenta la più comune causa genetica di morte in età infantile ed una causa rilevante di morbidità nell'infanzia. Non esistono al momento altri trattamenti specifici per la SMA, tuttavia a partire dagli anni '90 la storia naturale della patologia è stata parzialmente modificata dall'avvento di nuove tecniche di ventilazione assistita e di strumenti di monitoraggio che hanno in parte migliorato prognosi, morbidità e mortalità specie per la SMA tipo I (la forma più frequente). Tra questi è utile annoverare la ventilazione non invasiva (NIV) e l'adozione della metodica di respirazione a pressione positiva intermittente (Bi-PAP, Bi-level Positive Airway Pressure). Non è possibile effettuare una comparazione diretta con altri prodotti eventualmente disponibili in commercio in quanto il profilo farmacodinamico di nusinersen è unico ed il trattamento della patologia finora solo sintomatico. Questa molecola rappresenterebbe infatti una nuova frontiera costituendo un trattamento alla radice dei meccanismi eziopatogenetici di malattia, ferme restando le succitate metodiche di supporto, comunque indispensabili oltre determinati livelli di disabilità (specie respiratoria). Il bisogno terapeutico è pertanto considerato massimo.		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
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 (R/B) 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.	X
Commento: Le prove di efficacia si basano su endpoint primari che testano la funzione motoria ed il tempo alla morte/ventilazione permanente, dimostrando un incremento statisticamente significativo, tuttavia non è stato possibile stabilire correlazioni tra l'efficacia del farmaco ed i livelli di proteina SMN. Mancano inoltre dati di efficacia e sicurezza a lungo termine sia nei pazienti sintomatici sia in quelli presintomatici. Tuttavia in mancanza di alternative terapeutiche, il vantaggio terapeutico aggiunto è considerato rilevante.		
QUALITÀ DELLE PROVE (Vedi tabelle allegate GRADE)		
BASSA		X
Commento: In termini di qualità delle prove, entrambi gli studi pivotal a supporto della richiesta di approvazione dell'EMA sono stati interrotti precocemente a seguito di analisi ad interim, consentendo il passaggio dei pazienti dal braccio di controllo a quello sperimentale. Inoltre, nonostante le opportune stratificazioni, i due bracci dello studio ENDEAR risultavano sbilanciati con un numero maggiore di soggetti a prognosi peggiore nel gruppo sperimentale rispetto al controllo. La principale criticità consisteva tuttavia nel fatto che i dati esaminati (disponibili solo sull'EPAR, in quanto gli studi pivotal non sono stati pubblicati) non consentono una valutazione certa ed un'interpretazione univoca dei risultati. La qualità delle prove è pertanto considerata bassa.		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ		
Riconoscimento dell'innovatività: In considerazione della rarità della patologia, in presenza di un bisogno terapeutico massimo e di valore terapeutico importante il giudizio complessivo sull'innovatività è positivo, pur a fronte di una qualità delle prove bassa.		

Fonte AIFA

Figura 3

Esiti della valutazione

Al termine del processo, la CTS predispone una breve relazione, con valutazioni relative di ciascuno dei tre ambiti considerati, ed esprime il relativo giudizio finale (in figura 3-3a-3b un esempio di valutazione con giudizio finale quale farmaco innovativo):⁷

- **Riconoscimento dell'innovatività** in relazione alla singola indicazione terapeutica, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci oncologici innovativi, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 232/2016 e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);⁸
- **Riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale)** in relazione alla singola indicazione terapeutica, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012).
- **Mancato riconoscimento dell'innovatività** in relazione alla singola indicazione terapeutica. La situazione della valutazione di innovatività da parte della CTS-AIFA (aggiornata a Maggio 2018) viene presentata in figura 4 (a pag.9).⁹

Il richiedente può presentare controdeduzioni entro 10 giorni dalla ricezione della relazione. L'esito finale e la

relativa valutazione della CTS saranno resi pubblici sul portale dell'AIFA contestualmente alla pubblicazione della determinazione di rimborsabilità e prezzo. Il richiedente, in fase di compilazione del modulo, potrà chiedere l'esclusione dalla pubblicazione di eventuali dati sensibili.

Il riconoscimento dell'innovatività ha quindi effetti sulle condizioni di accesso, ma non ha implicazione

Domanda: Nusinersen rispetto a placebo per il trattamento della early onset SMA
Setting: pazienti pediatrici
Bibliografia: studio ENDEAR (fonte: dossier EMA; lo studio è concluso ma i risultati non sono pubblicati in esteso)

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Valutazione della qualità			Ulteriori considerazioni	№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione		nusinersen	placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
percentuale di pazienti responder (analisi ad interim) (follow up: medio 183 giorni; valutato con: HINE Section 2 (motor milestones))												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^{b,c}	20/51 (39.2%)	2/27 (7.4%)	non stimabile	32 più per 100 (da 9 più a 53 più) ^d	⊕⊕⊕⊖ BASSA	
percentuale di pazienti responder (follow up: medio 394 giorni; valutato con: HINE Section 2 (motor milestones)) ^e												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^{b,c}	41/80 (51.2%)	0/41 (0.0%)	non stimabile	51 più per 100 (da 32 più a 66 più) ^d	⊕⊕⊕⊖ BASSA	
tempo alla morte o alla ventilazione permanente (n pazienti che muoiono o vanno incontro a ventilazione meccanica permanente) (follow up: medio 394 giorni; valutato con: % pz che muoiono o vengono ventilati in modo permanente)												
1	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^{b,c}	28/41 (68.3%)	31/80 (38.8%)	HR 0.53 (-a -) ^h	16 meno per 100 (da -a -) ^h	⊕⊕⊕⊖ BASSA	

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

Explanation

a. esito valutato mediante scala non validata per i pazienti con SMA
b. studio non pubblicato; valutazione sulla descrizione contenuta nell'EPAR, dove l'analisi si è basata sui dati ad interim (183° giorno).
c. l'EPAR riporta i dati in modo frammentario
d. dato riportato nella tabella 4 a pag. 58 dell'EPAR
e. Motor Milestone responder: miglioramento in più categorie rispetto al peggioramento che avviene nella storia naturale di malattia. Il miglioramento è definito come incremento di almeno 2 punti nella capacità di calciare (o raggiungimento di punteggio massimo), o aumento di almeno 1 punto nelle motor milestones di controllo del capo, rotolamento, capacità di sedersi, gattonare, stare in piedi o camminare
f. dato riportato nel dossier registrativo
g. dato riportato nell'EPAR in modo incompleto
h. intervallo di confidenza non disponibile; valore della P riportato nel poster congressuale ma non sull'EPAR (P=0.0046)

Fonte AIFA

Figura 3a

Valutazione della qualità												
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
							nusinersen	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Variazione del punteggio sulla scala HFMS-E a 15 mesi vs baseline (follow up: medio 15 mesi); valutato con: punteggio sulla scala HFMS-E												
1	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^{a,b}				mean 4.9 punti maggiore (0 a 0) ^c	⊕⊕⊕⊕ BASSA	

CI: Confidence interval

Explanations

a. il risultato a 15 mesi è ricavabile da una presentazione congressuale (Annual meeting American Academy of Neurology di aprile 2017)

b. nell'EPAR EMA il dato è riportato sotto forma di grafico, mentre la valutazione ai fini regolativi si basa sull'analisi ad interim prespecificata (=when all children had completed their 6-month assessment and ≥39 children had completed their 15-month assessment)

c. intervallo di confidenza non riportato. E' riportato il valore della P (P=0.000001)

Fonte AIFA

Figura 3b

diretta nella negoziazione dei prezzi da parte del CPR (Comitato Prezzi/Rimborso), mentre in altri paesi il grado di valore terapeutico aggiunto viene utilizzato nella negoziazione dei prezzi (Francia) o di sconti sul prezzo libero al lancio (Germania).¹⁰

Durata dell'innovatività. La CTS attribuisce la durata dell'innovatività (che ha una durata massima di trentasei mesi come indicato dal comma 403, dell'articolo 1, della Legge 232/2016) in relazione alla specifica indicazione al momento del riconoscimento del requisito.

La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. In presenza di evidenze che smentiscano quelle che ne avevano giustificato il riconoscimento o ne ridimensionino l'effetto, l'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione non potrà essere confermata, e i benefici ad essa connessi decadranno, con conseguente avvio di una nuova negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

Rivalutazione di farmaci ad innovatività condizionata. La disponibilità di nuove evidenze valutate positivamente con parere della CTS, può portare al riconoscimento dell'innovatività piena, con il conferimento dei benefici per il tempo residuo di durata prevista. **Allo scopo di una ancora maggiore trasparenza potrebbe essere utile in questo caso che AIFA indicasse la tipologia richiesta di evidenze (disegno di studio ed endpoint) e l'entità minima del beneficio (relativo o assoluto) richiesto.**

Comunque, per tali farmaci la sussistenza del requisito sarà rivalutata decorsi 18 mesi dalla sua concessione, su istanza dell'azienda titolare o di ufficio.

Valutazione dell'innovatività di un farmaco in relazione ad una nuova indicazione. In caso di autorizzazione di una nuova indicazione

di un farmaco già riconosciuto come innovativo rispetto ad altra indicazione, la CTS potrà avviare, su richiesta o autonomamente, la valutazione del requisito dell'innovatività. In tal caso, la durata del beneficio non potrà superare i 36 mesi decorrenti dal riconoscimento dell'innovatività della nuova indicazione.

Farmaci "first in class" e "followers". Si stabilisce che i benefici associati al riconoscimento dell'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione abbiano la durata massima di 36 mesi per il farmaco *first in class*, mentre eventuali *followers* che venissero riconosciuti come innovativi in relazione alla medesima indicazione potranno beneficiarne per il periodo residuo.

CTS-AIFA: SITUAZIONE VALUTAZIONI INNOVATIVITA' APRILE 2017-MAGGIO 2018

Richieste pervenute: 49 (per indicazione)
 Richieste valutate: 48, di cui 42 considerabili «definitive» (es. pratiche passate in CPR o in fase più avanzata).

Il giudizio finale per le 42 valutazioni definitive (relative a 25 farmaci oncologici e 17 farmaci non oncologici) è:

- **Innovatività piena** per 11 indicazioni (di cui 1 follower) (relative a 5 farmaci oncologici e 6 farmaci non oncologici)
- **Innovatività condizionata** per 14 indicazioni (di cui 1 follower) (relative a 12 farmaci oncologici e 2 farmaci non oncologici)
- **Non innovatività** per 17 indicazioni (relative a 8 farmaci oncologici e 9 farmaci non oncologici)

Delle 42 valutazioni definitive, quelle ad oggi pubblicate da AIFA sono 13.* Per le restanti indicazioni, l'iter autorizzativo è ancora in via di definizione (per es. CPR, CDA).

* Le schede vengono pubblicate sul sito AIFA solo dopo la pubblicazione in GU della determina di prezzo e rimborsabilità in GU.

Fonte CTS-AIFA

Figura 4

2. SCHEMA PER LA PREPARAZIONE DEL DOSSIER DI RICHIESTA DI INNOVATIVITÀ

Il nuovo sistema di valutazione dell'innovatività ha il pregio di avere esplicitato e reso più trasparente criteri (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove) e modalità di valutazione di nuovi farmaci/nuove indicazioni di farmaci, prevedendo la pubblicazione di schede finali

di accompagnamento alla decisione presa.

A differenza dei modelli di *ranking* dell'innovatività adottati in altri paesi, **è stato esplicitamente previsto il ricorso al sistema GRADE – attualmente riconosciuto come lo standard per la produzione di linee guida per la pratica clinica – come approccio alla valutazione della qualità delle prove.**

Il sistema GRADE infatti consente di “superare” alcuni schematismi caratteristici dei processi registrativi dei farmaci (es. la distinzione tra endpoint primario ed endpoint secondari; il braccio di controllo dello studio registrativo come unico riferimento per la valutazione del farmaco stesso; il disegno dello studio come indicatore principe di qualità), avvicinando il processo di valutazione del farmaco al ragionamento clinico di ogni giorno.

Gli endpoint da considerare saranno quindi quelli ritenuti dal consesso medico come essenziali alla proposta terapeutica; dovranno cioè essere i migliori indicatori dei benefici attesi in relazione al setting di patologia considerato e degli eventuali danni ascrivibili al trattamento (reazioni avverse).

Il riferimento per la determinazione del

valore terapeutico aggiunto sarà quel trattamento (o più trattamenti) attualmente considerato quale migliore opzione terapeutica per la situazione specifica, indipendentemente dal fatto che esso sia stato o meno il braccio di controllo dello studio registrativo.

La qualità delle prove verrà stabilita prendendo in esame più fattori, potenzialmente in grado di influenzare l'affidabilità e l'immediata trasferibilità dei risultati, e rappresenterà il livello di confidenza con cui è possibile affermare che i benefici siano prevalenti sui danni, o viceversa.

Viene presentata di seguito una proposta di “Schema per la preparazione del dossier per la richiesta di innovatività” da parte delle Aziende (quale integrazione delle informazioni indicate nell'allegato 2 - Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività), **per rendere più rapidi e riproducibili i processi di valutazione di questi farmaci ex-ante alla loro introduzione nel SSN.**

Lo schema è applicabile per qualsiasi tipologia di farmaci con richiesta di riconoscimento di innovatività. Un particolare focus è dedicato ai medicinali oncologici innovativi con annotazioni nel documento di preparazione del dossier a fronte di una analisi su cambiamenti e criticità nella valutazione di efficacia e di innovatività in ambito oncologico (figure 5-5a-5b).

SCHEMA PER LA PREPARAZIONE DOSSIER INNOVATIVITÀ (1)

BISOGNO TERAPEUTICO	
Frequenza e prognosi della malattia in esame	Breve inquadramento della rilevanza epidemiologica e clinica della problematica
Efficacia e tollerabilità dei trattamenti disponibili	Revisione completa, aggiornata e obiettiva delle possibili opzioni terapeutiche. Per ciascuna delle opzioni terapeutiche attuali: <ul style="list-style-type: none"> • stime di effetto (assolute, non comparative) relative agli outcome essenziali* di beneficio • stime di effetto (assolute, non comparative) relative agli outcome essenziali* di danno
Potenzialità del trattamento in esame rispetto alle opzioni di trattamento disponibili	Revisione sintetica delle conoscenze disponibili sul trattamento in esame (I di P.I.C.O.) e presumibili vantaggi

* parametri considerati indispensabili per la formulazione della proposta terapeutica

P.I.C.O. Problem, Intervention, Comparison, Outcomes ¹¹

Annotazioni per area Oncologia:

Bisogno Terapeutico (unmet need)

Il bisogno terapeutico è peculiare per ciascuna neoplasia, in relazione al volume e impatto epidemiologico, strategie terapeutiche disponibili e fase della malattia.

Non è quindi possibile ipotizzare una qualche schematizzazione-oggettivazione-graduazione generalizzata del bisogno terapeutico.

Si tratta, tuttavia, di un argomento sul quale è possibile ottenere sul caso specifico una unità di vedute in ambito clinico, e si suggerisce che tale parte del dossier venga affidata dalla CTS esplicitamente a un clinico esperto e di rilevanza riconosciuta nella neoplasia oggetto di valutazione.

Figura 5

SCHEMA PER LA PREPARAZIONE DOSSIER INNOVATIVITÀ (2)

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO	
Campo di applicazione	Definizione della popolazione obiettivo (P di P.I.C.O.) e del/dei trattamenti di riferimento (C di P.I.C.O.)
Definizione dei parametri di efficacia e tollerabilità	Definizione dei parametri (O di P.I.C.O.) su cui basare il rapporto tra benefici e danni: <ul style="list-style-type: none"> • outcome di beneficio considerati essenziali* • outcome di danno considerati essenziali* • outcome di beneficio considerati importanti** • outcome di danno considerati importanti**
Costruzione di tabelle sinottiche delle evidenze disponibili	Utilizzo della piattaforma web GRADEpro-GDT (http://gdt.guidelinedevelopment.org/). ¹² <ul style="list-style-type: none"> • indicazione delle fonti di informazione • presentazione degli indicatori di effetto relativi (RR, OR, HR, ecc.) e assoluti (RD, MD, ecc.) per ogni outcome considerato • esplicitazione delle soglie di rilevanza clinica considerate (<i>delta</i> di superiorità, margine di non-inferiorità, M.I.D., ecc.), <i>quando disponibili</i>, per ciascun outcome
Strutturazione del testo	<ul style="list-style-type: none"> • Presentazione ed esplicitazione delle informazioni tabellate (v. sopra): <ul style="list-style-type: none"> ○ outcome essenziali* e importanti** di beneficio ○ outcome essenziali* e importanti** di danno • Giudizio sintetico sul rapporto tra benefici e danni: <ul style="list-style-type: none"> ○ entità globale degli effetti desiderabili (benefici) ○ entità globale degli effetti non desiderabili (danni) ○ possibile impatto sulle preferenze del paziente

* parametri considerati indispensabili per la formulazione della proposta terapeutica

** parametri considerati non essenziali, ma comunque importanti per la corretta definizione del rapporto tra benefici e danni

P.I.C.O.: Problem, Intervention, Comparison, Outcomes ¹¹

RR: Risk Ratio

OR: Odds Ratio

HR: Hazard Ratio

RD: Risk Difference

MD: Mean Difference

M.I.D.: Minimal Interesting Difference

OS: Overall Survival

DFS: Disease-Free Survival

PFS: Progression-Free Survival

Annotazioni per area Oncologia:

Valore terapeutico aggiunto

Gli outcome di beneficio e danno ritenuti "essenziali" (critici) per la definizione del valore terapeutico aggiunto dovrebbero essere indicati dai clinici esperti e di rilevanza riconosciuta (vedere Bisogno Terapeutico).

Trattasi di un (parziale) superamento della abituale schematizzazione "OS first": non sempre la dimostrazione di un beneficio di sopravvivenza è realisticamente perseguibile (diluizione dell'effetto iniziale, impatto dei trattamenti successivi, ecc.) non sempre la sopravvivenza è ritenuta dai clinici outcome "essenziale" a definire la formulazione della proposta terapeutica (malattia a prognosi favorevole, con rischio di decesso basso/a lungo termine).

In questo senso un endpoint intermedio (es. DFS, PFS) può essere ritenuto "essenziale" indipendentemente da un'eventuale validazione dello stesso come endpoint surrogato. Naturalmente sarà l'entità del beneficio osservato in tali endpoint intermedi a determinare l'importanza del valore terapeutico aggiunto. Questa osservazione assume un valore rilevante in particolare per neoplasie con lunga storia naturale o con più linee successive di terapia disponibili o con forte correlazione tra controllo di malattia e interventi sanitari/qualità di vita per le quali l'impatto della PFS può rappresentare un significativo endpoint. Inoltre questo endpoint può essere prioritario in patologie neoplastiche a limitato volume per epidemiologia o per caratterizzazione biologica.

SCHEMA PER LA PREPARAZIONE DOSSIER INNOVATIVITÀ (3)

QUALITÀ DELLE PROVE / ROBUSTEZZA DEGLI STUDI	
Parametri considerati	Utilizzo della piattaforma web GRADEpro-GDT (http://gdt.guidelinedevelopment.org/): ¹² <ul style="list-style-type: none"> • <i>risk of bias</i> (<i>selection, performance, detection, attrition, publication</i>) • <i>imprecision</i> (preferibilmente sulla base della variabilità dell'effetto assoluto) • <i>directness</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ esplicitata per i quattro parametri di P.I.C.O. ○ quando <i>indirectness</i> riferita al <i>comparator</i> delle evidenze disponibili, distinguere il caso di adeguatezza al tempo di programmazione dello studio vs inadeguatezza per disponibilità successiva di nuovi trattamenti alternativi
Giudizio globale di qualità	<ul style="list-style-type: none"> • il livello più basso tra gli outcome "essenziali" (in caso di efficacia e tollerabilità di segno opposto) • il livello più elevato tra gli outcome "essenziali" (in caso di efficacia e tollerabilità entrambi a favore del trattamento in esame) • in caso di qualità <i>bassa</i> unicamente per disponibilità successiva di nuovi trattamenti alternativi, la domanda verrà comunque ammessa alla discussione
Individuazione sottogruppi a volume limitato in ambito di patologie neoplastiche a più ampio volume	Per questi casi, con tassi di prevalenza assimilabili alle malattie rare, <u>in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto</u> , dovrebbe essere possibile attribuire l'innovatività anche con una qualità delle prove di livello bassa*

* Allegato 1 dei "Criteri per la valutazione dell'innovatività" (Delibera AIFA 1535-2017)³

P.I.C.O.: *Problem, Intervention, Comparison, Outcomes*¹¹

Annotazioni per area Oncologia:

Qualità delle prove

La qualità GRADE delle prove di efficacia non è del tutto legata alla tradizionale distinzione in fasi della ricerca clinica (fase II vs fase III) e alla presenza o meno della randomizzazione.

Nel primo caso (fase II vs fase III), un beneficio rilevante osservato con sufficiente affidabilità (basso rischio di bias) e precisione (limiti di confidenza coerenti con l'effetto osservato) su un outcome importante/essenziale è tale (senza cioè alcun tipo di downgrade) anche se prodotto in uno studio di fase II.

Nel secondo caso (presenza o meno della randomizzazione) un beneficio di entità molto grande (riduzione relativa del rischio dell'evento in oggetto maggiore dell'80%) osservato in una serie di casi non randomizzata, può incrementare anche di due livelli il giudizio di qualità GRADE dell'outcome (es. da Bassa ad Alta).

La qualità GRADE delle prove può essere limitata per patologie neoplastiche a limitato volume epidemiologico o a limitato volume per definite caratteristiche biologiche/molecolari.

Figura 5b

3. EVOLUZIONE SCHEMA PER LA PREPARAZIONE DEL DOSSIER DI RICHIESTA DI INNOVATIVITÀ

Nella prospettiva di una valutazione più complessiva, che tenga conto di altri importanti elementi, si indicano di seguito due integrazioni, quale evoluzione dello schema di preparazione del dossier di richiesta di innovatività:

1. L'approccio Evidence to Decision framework (EtD) per la valutazione del valore aggiunto, che ha come momenti fondamentali la verifica delle Preferenze e dei Valori dei Pazienti,
2. La scheda biomarcatore, che consente la selezione della popolazione di pazienti con maggiore probabilità di avere un beneficio clinico dal trattamento.

Approccio Evidence to Decision framework (EtD). Si tratta di un modello concettuale sviluppato e testato nell'ambito del progetto DECIDE (Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence) dal GRADE Working Group, che consente di supportare il processo che porta dalle evidenze alle decisioni e di rendere espliciti i passaggi e i fattori presi in considerazione nella valutazione del valore aggiunto a partire dalla qualità delle prove. Momenti fondamentali di tale processo sono la verifica delle Preferenze e dei Valori dei Pazienti, rispetto agli outcome considerati essenziali dai clinici, la valutazione dell'impatto del trattamento in esame in termini di uso delle risorse e di impatto su eventuali disparità in atto o possibile induzione di nuove disparità (Figura 6).

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO (Integrazione)	
Strutturazione del testo	<p>Altre considerazioni atte a inquadrare le evidenze presentate (<i>Evidence to Decision Framework</i>***):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ entità dell'incremento nell'uso delle risorse (in base al rapporto tra benefici e danni sopra precisato) ○ fattibilità in termini di implementazione del trattamento ○ impatto su eventuali disparità in atto / possibile induzione di nuove disparità ○ accettabilità da parte degli <i>stakeholders</i>
<p>*** Coello PA et al, GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction.¹³</p> <p>*** Coello PA et al, GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines.¹⁴</p>	

Figura 6

Scheda Biomarcatore. Nell'era della medicina di precisione, molti farmaci innovativi prevedono la determinazione di specifici biomarcatori che consentono la selezione della popolazione di pazienti con maggiore probabilità di avere un beneficio clinico dal trattamento.¹⁵⁻¹⁶ La selezione biologica dei pazienti permette, inoltre, di risparmiare tossicità inutili a pazienti che non hanno possibilità di risposta a un determinato farmaco e contribuisce alla sostenibilità del sistema sanitario.

In questo contesto, l'approccio europeo all'approvazione di farmaci che prevedono un biomarcatore è completamente diverso da quello statunitense. La Food and Drug Administration (FDA) all'approvazione del farmaco associa sempre la contestuale indicazione del cosiddetto "companion diagnostic", ovvero del kit diagnostico da utilizzare per lo studio del biomarcatore. Sebbene solo una frazione dei pazienti sia effettivamente poi testata con il "companion diagnostic", tale indicazione di fatto individua i livelli di sensibilità e di specificità del test che altre tecnologie dovranno poi dimostrare di eguagliare. Al contrario, la European Medicines Agency (EMA) si limita ad approvare il farmaco

indicando il biomarcatore senza entrare nello specifico della tecnologia richiesta per il suo studio. L'approccio europeo ha diverse implicazioni negative, in quanto il sistema sanitario si trova del tutto impreparato di fronte a nuovi biomarcatori e, soprattutto, a nuove tecnologie che potrebbero non essere comprese nell'elenco delle prestazioni rimborsate. Si potrebbe, quindi, creare il paradosso che un farmaco venga approvato ma che poi i pazienti non lo possano ricevere perché non esiste la possibilità pratica di eseguire il test per il biomarcatore eventualmente richiesto.

Alla luce di quanto descritto, il dossier di un farmaco innovativo dovrebbe anche contenere una scheda biomarcatore (figura 7). Questa scheda dovrebbe consentire di allertare il sistema sanitario sulla necessità di dover affrontare le problematiche di validazione delle tecnologie e dei laboratori che sono sempre associate all'introduzione di un nuovo biomarcatore.

Meccanismi dovrebbero poi essere studiati affinché, immediatamente dopo la eventuale approvazione di un farmaco che richiede un biomarcatore, tutte le strutture centrali e regionali coinvolte nella

SCHEDA BIOMARCATORE	
1)	Il farmaco prevede il test per il biomarcatore? SI NO
2)	Indicare: <ul style="list-style-type: none">a. Il biomarcatore:b. La tipologia di biomarcatore:c. La denominazione del test: <i>(se non riconducibile al nomenclatore nazionale)</i>
3)	Quale è la prevalenza del biomarcatore nella popolazione target? <i>Indicare i dati epidemiologici a supporto (popolazione da sottoporre al test e casi attesi)</i>
4)	Il test può essere eseguito su: <ul style="list-style-type: none">a. Tessutob. Sanguec. Entrambi
5)	Quale metodica validata per uso clinico può essere utilizzata per il test: <ul style="list-style-type: none">a. Immunoistochimicab. FISH/CISHc. Tecniche di sequenziamento convenzionali (Sanger, pirosequenziamento)d. Next Generation Sequencinge. Tecniche di analisi mutazionale (PCR quantitativa, droplet digital PCR, etc.)f. Tecniche di valutazione della espressione genica (microarrays, analisi del trascrittoma, profili di espressione genica)g. Altro
6)	Quale è il costo presunto del test: <i>descrivere la metodologia usata per la stima del costo (costo reagenti, apparecchiature, ore/uomo)</i>

Figura 7

gestione delle prestazioni sanitarie siano in grado di dare una pronta risposta alle nuove esigenze, utilizzando la scheda proprio come punto di partenza per l'organizzazione di una rete laboratoristica.

Ringraziamenti. *Gli Autori ringraziano, per il loro contributo alla discussione nel corso di incontri:*

Patrizia Popoli, Presidente Commissione CTS-AIFA

Alessandra Sinibaldi e Matteo Fiorentini, Janssen-Cilag

Guido Didoni, MSD Italia

Giovanni Giuliani e Dario Scapola, Roche

Disclosure: *Il presente lavoro è il risultato degli incontri del Gruppo di Lavoro multidisciplinare, con il coordinamento di Economia Sanitaria srl, e di un evento pubblico, supportato da un "unrestricted grant" di Janssen-Cilag, MSD Italia e Roche.*

Conflitto di interesse: *gli Autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.*

Provenienza: *non commissionato, non sottoposto a peer-review.*

Pubblicato: 8 giugno 2018

Copyright: © 2018 Economia Sanitaria srl, Monza (Italy)

E.mail: g.ravasio@economiasanitaria.it

BIBLIOGRAFIA

1. LEGGE 11 dicembre 2016, n. 232. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019 (GU Serie Generale n.297 del 21-12-2016 - Suppl. Ordinario n. 57). <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/12/21/16G00242/sg> Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi. Determina n. 519/2017 del 31 marzo 2017. www.aifa.gov.it/content/criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-050420 Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi. Determina n. 1535/2017 del 18 settembre 2017. www.aifa.gov.it/content/criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-180920. Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
4. LEGGE 23 dicembre 1996, n. 662 Misure di razionalizzazione della finanza pubblica. (GU Serie Generale n.303 del 28-12-1996 - Suppl. Ordinario n. 233) <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1996/12/28/096G0686/sg>. Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
5. GRADE series. <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>. Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
6. Modello grafico ideato da Giuseppe Recchia, VicePresident e Direttore Medico Scientifico GSK Italia. In: Di Marzio S. E l'AIFA tracciò la strada dell'innovatività. AboutPharma 2017 n.148:28-30.
7. Valutazione dell'Innovatività. Medicinale: SPINRAZA (nusinersen). Indicazione: Spinraza è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/6-Spinraza_v1.0.pdf. Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
8. LEGGE 8 novembre 2012, n. 189. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute. (GU Serie Generale n.263 del 10-11-2012 - Suppl. Ordinario n. 201) <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/11/10/012G0212/sg> Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
9. Slides Congressuali Maggio 2018 Patrizia Popoli – Presidente CTS-AIFA.
10. Jommi C, Innovation and drugs price and reimbursement: a comparison between Italy and the other major EU countries. Global& Regional HTA 2015;2(3):117-162.
11. PICO Framework - PubMed Health <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0029906/> Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
12. Piattaforma web GRADEpro-GDT. <http://gdt.guidelinedevelopment.org/> Ultimo accesso: 8 giugno 2018.
13. Coello PA et al, GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ 2016; 353:i2016.
14. Coello PA et al, GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ 2016; 353:i2089.
15. Garraway LA, Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. J Clin Oncol. 2013 May 20;31(15):1806-14. 16.
16. Normanno N et al, Molecular diagnostics and personalized medicine in oncology: challenges and opportunities. J Cell Biochem. 2013 Mar;114(3):514-24.