

# Sanità24

21 Giu 2018

## **Richiesta di innovatività dei farmaci: proposta per la nuova Commissione Cts- Aifa**

di Carmine Pinto \*, Giovanni Pappagallo \*\*, Nicola Normanno \*\*\*, Romano Danesi \*\*\*\*, Claudio Jommi \*\*\*\*\*  
Giovanni Ravasio \*\*\*\*\*

Le delibere Aifa (519-2017 e 1535-2017), con l'approvazione dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei medicinali oncologici innovativi e della relativa procedura di valutazione, hanno permesso di disporre nel nostro Ssn di un modello di valutazione multidimensionale e strutturato dell'innovatività (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove) basato su processi decisionali espliciti e trasparenti.

A distanza di un anno dalla pubblicazione dei criteri, la Cts-Aifa ha dichiarato – come previsto dai documenti allegati alle delibere – di ritenere opportuno verificare la coerenza interna delle proprie decisioni e avviare una riflessione su possibili aggiustamenti.

Nella prospettiva di favorire l'analisi e il confronto sul tema tra istituzioni, società scientifiche e aziende, un gruppo di lavoro multidisciplinare, attraverso un percorso di incontri con interlocutori pubblici e privati del nostro Sistema sanitario, ha prodotto il presente documento, che propone uno "Schema per la preparazione del dossier per la richiesta di innovatività" da parte delle aziende, con lo scopo di rendere più rapidi e riproducibili i processi di valutazione di questi farmaci ex-ante alla loro introduzione nel Ssn.

Lo schema è applicabile in generale per ogni farmaco per il quale viene richiesto il riconoscimento di "innovatività". Un particolare focus è dedicato ai medicinali oncologici con annotazioni nel documento di preparazione del dossier a fronte di un'analisi su cambiamenti e criticità nella valutazione in ambito oncologico.

Di seguito alcune considerazioni che vengono approfondite nell'articolo allegato.

**Valutazione dell'innovatività: scenario attuale.** *Il metodo Grade avvicina il processo di valutazione del farmaco al ragionamento clinico di ogni giorno.* Come approccio alla valutazione della qualità delle prove, a differenza dei modelli di ranking dell'innovatività adottati in altri paesi, Aifa ha esplicitamente previsto il ricorso al sistema Grade, attualmente riconosciuto come lo standard per la produzione di linee guida per la pratica clinica. Tale metodo consente di "superare" alcuni schematismi caratteristici dei processi regolatori dei farmaci (es. la distinzione tra endpoint primario ed endpoint secondari; il braccio di controllo dello studio regolatorio come unico riferimento per la valutazione del farmaco stesso; il disegno dello studio come indicatore principe di qualità).

**Riconoscimento dell'innovatività condizionata o potenziale.** Attualmente Aifa non esplicita specifici criteri di riconoscimento.

**Rivalutazione di farmaci ad innovatività condizionata.** 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.

**Riconoscimento dell'innovatività ha effetti solo sulle condizioni di accesso.** 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).

### **Schema per la preparazione del dossier di richiesta di innovatività**

**Bisogno terapeutico.** Gli endpoint da considerare saranno 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).

**Clinico esperto e di rilevanza riconosciuta nella neoplasia per la valutazione del bisogno terapeutico.** L'unmet need è peculiare per ciascuna neoplasia, in relazione al volume e impatto epidemiologico, strategie terapeutiche disponibili e fase della malattia. Pur non essendo possibile ipotizzare una qualche schematizzazione generalizzata è possibile ottenere sul caso specifico un'unità di vedute in ambito clinico.

**Valore terapeutico aggiunto (Vta).** Il riferimento per la sua determinazione 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.

**Vta - Parziale superamento della schematizzazione "OS (Overall Survival) first".** In oncologia 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).

**VTA - Endpoint intermedi: DFS (Disease-Free Survival) o PFS (Progression-Free Survival).** Possono essere ritenuti "essenziali" indipendentemente da un'eventuale validazione degli stessi come endpoint surrogati. 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.

**Qualità delle Prove.** Deve essere 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.

**Patologie neoplastiche a limitato volume.** La qualità Grade delle prove può essere limitata in questi casi – con tassi di prevalenza assimilabili alle malattie rare – in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto.

**La qualità Grade e fasi della ricerca clinica.** 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.

**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).

## **Evoluzione schema per la preparazione del dossier**

Nella prospettiva di una valutazione più complessiva, che tenga conto di altri importanti elementi, si devono considerare anche:

**Approccio Evidence to Decision framework (EtD).** Tale approccio per la valutazione del Valore Terapeutico Aggiunto ha come momenti fondamentali la verifica delle Preferenze e dei Valori dei Pazienti, la valutazione dell'impatto del trattamento in esame in termini di equità e uso delle risorse e considerazioni generali relative alla fattibilità e accettabilità da parte degli stakeholders.

**Biomarcatore** (di cui viene proposta una scheda) consente la selezione della popolazione di pazienti con maggiore probabilità di avere un beneficio clinico dal trattamento. Il nostro sistema sanitario si trova però del tutto impreparato di fronte a queste nuove tecnologie: 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.

*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 Economia Sanitaria*