

## **CRITERI PER LA DEFINIZIONE DELL'INNOVATIVITÀ DEI FARMACI (considerazioni e proposte della Società Italiana di Farmacologia)**

### **Premesso che:**

-La CTS definisce i criteri per la valutazione e il riconoscimento dell'innovatività terapeutica e considera che per il SSN ha interesse esclusivamente l'innovatività legata al valore terapeutico aggiuntivo (inteso come incremento del beneficio clinico rispetto alle alternative disponibili) nel trattamento di una patologia grave (intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita).

-La CTS individua due diversi livelli di innovatività:

Innovatività terapeutica importante, alla quale sono associati sia i benefici economici previsti dalla legge sia l'inserimento immediato nei Prontuari Regionali; tale riconoscimento ha una validità massima di 36 mesi, fatta salva l'acquisizione di nuove evidenze che ne impongono la rivalutazione.

Innovatività terapeutica potenziale o condizionata, che comporta unicamente l'inserimento immediato nei Prontuari Regionali e che prevede una rivalutazione obbligatoria in tempi successivi (ad es. 18 mesi, corrispondenti alla metà del periodo di "validità" del riconoscimento) i cui termini saranno stabiliti al momento dell'attribuzione del carattere di innovatività.

### **1.FARMACI PER PATOLOGIE NON ORFANE**

Per farmaci per patologie non orfane, la CTS descrive i criteri per una valutazione multidimensionale del farmaco candidato all'attribuzione di innovatività, quali:

#### **a) bisogno terapeutico:**

1. totale assenza di alternative terapeutiche;
2. presenza di alternative terapeutiche che non hanno impatto su esiti accettati come rilevanti per la patologia in oggetto (ad es. sopravvivenza per patologia oncologica);
3. presenza di alternative terapeutiche con impatto valutabile come limitato su esiti rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente e/o inadeguate a coprire le esigenze di tutte le sottopopolazioni;
4. presenza di alternative terapeutiche con impatto elevato su esiti rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole;
5. presenza di alternative terapeutiche in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole;

b) valore terapeutico aggiuntivo:

1. efficacia clinica dimostrata su esiti clinicamente rilevanti e con profilo R/B nettamente favorevole rispetto alle alternative (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale;
2. maggiore efficacia (dimostrata su esiti clinicamente rilevanti) e/o migliore rapporto R/B rispetto alle alternative. Il farmaco può modificare la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative disponibili;
3. maggiore efficacia dimostrata solo in alcune sottopopolazioni di pazienti, o dimostrazione di un beneficio solo su esiti surrogati o 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;
4. evidenza di una maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di entità modesta. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative disponibili;
5. assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative disponibili.

c) qualità delle prove/robustezza degli studi (attraverso il metodo GRADE):

1. qualità alta (Randomized trials; or double-upgraded observational studies);
2. qualità moderata (Downgraded randomized trials; or upgraded observational studies);
3. qualità bassa (Double-downgraded randomized trials; or observational studies);
4. qualità molto bassa (Triple-downgraded randomized trials; or downgraded observational studies; or case series/case reports).

## 2. FARMACI PER PATOLOGIE ORFANE

Nel caso di farmaci aventi come indicazioni malattie rare e, in particolare, malattie ultra-rare gravi e con elevato *clinical unmet need*, il riconoscimento dell'innovatività potrà essere attribuito tenendo in considerazione le difficoltà di esecuzione di uno studio formalmente corretto. Sarà ad esempio possibile accettare confronti con serie storiche purché comparabili con gli studi presentati per quanto riguarda le terapie di supporto e dai quali sia possibile presumere attendibilmente l'entità del valore terapeutico aggiunto.

**si propone per l'attribuzione dell'innovatività dei farmaci quanto segue:**

-Considerando le possibili combinazioni dei vari gradi di bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto, e qualità delle prove/robustezza degli studi (da

prendere in considerazione se non già valutati a livello regolatorio), si propone d'individuare i seguenti 6 livelli di innovatività, **sulla base di quanto stabilito nel modello utilizzato dall'Agenzia Francese che si è consolidato negli ultimi quattro anni.**

<b>I Elevata</b>	<i>Bisogno terapeutico di grado 1, 2 o 3; valore terapeutico aggiunto 1; qualità delle prove/robustezza degli studi 1.</i>
<b>II Importante</b>	<i>Bisogno terapeutico di grado 1, 2 o 3; valore terapeutico aggiunto 1 o 2; qualità delle prove/robustezza degli studi 1 o 2.</i>
<b>III Moderata</b>	<i>Bisogno terapeutico 1, 2 o 3; valore terapeutico aggiunto 1 o 2; qualità delle prove/robustezza degli studi 1 o 2.</i>
<b>IV Bassa</b>	<i>Bisogno terapeutico di qualsiasi grado; valore terapeutico aggiunto 3; qualità delle prove/robustezza degli studi 1, 2 o 3.</i>
<b>V Insufficiente</b>	<i>Bisogno terapeutico di qualsiasi grado; valore terapeutico aggiunto 4; qualità delle prove/robustezza degli studi di qualsiasi grado.</i>
<b>VI Assente</b>	<i>Bisogno terapeutico di qualsiasi grado; valore terapeutico aggiunto 5; qualità delle prove/robustezza degli studi di qualsiasi grado.</i>

**Pertanto, il parere della SIF si riassume nei seguenti punti:**

- a) L'innovatività va considerata su elementi oggettivi rappresentati dal farmaco e dal suo valore terapeutico. Si ritiene corretto che la valutazione sia separata da condizioni di sostenibilità che vanno considerate in una fase successiva di autorizzazione all'uso terapeutico.
- b) L'innovatività dei farmaci va graduata in base al rilievo terapeutico, considerando comunque anche il beneficio clinico in patologie classificate non gravi e tenendo conto dell'eventuale giudizio positivo dell'EMA.
- c) In relazione alla slide 5, si suggerisce di meglio definire i criteri qualitativi con parametri (o pesi) oggettivi e stabilendo le soglie d'innovatività per livello.
- d) Si suggerisce di considerare nell'innovatività anche quei processi gradualmente che possono favorire oggettivi miglioramenti in terapia, quali, ad es, la *compliance*, l'aderenza terapeutica ecc.

**La SIF, vista l'importanza e la complessità del tema, resta a disposizione per ulteriori e necessari approfondimenti.**