



CARE

costi dell'assistenza e risorse economiche

6

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITÀ DEI FARMACI: MANUTENZIONE E AGGIORNAMENTI

A colloquio con **Patrizia Popoli**

Presidente Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA e Direttore del Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, ISS

Dottressa Popoli, in qualità di presidente della Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA lei ha vissuto in prima persona tutta la partita del percorso di identificazione dell'innovatività di un nuovo farmaco. Vuole ripercorrerne insieme a noi le tappe principali?

Certamente. Cominciamo con il dire che l'interesse nei confronti dei farmaci innovativi nasce dalla Legge di bilancio 2017, che ha previsto lo stanziamento di 500 milioni di euro l'anno per due Fondi (uno dedicato ai farmaci innovativi e l'altro ai farmaci oncologici innovativi), subordinando l'erogazione economica di queste risorse agli elenchi pubblicati periodicamente dall'AIFA sulla base dei nuovi criteri stabiliti dalla stessa Agenzia, pubblicati il 31 marzo 2017 (Determina 519/2017) e poi aggiornati il 19 settembre (Determina 1535/2017).

Mi fa piacere sottolineare che il percorso che ha portato alla costruzione di questi criteri ha coinvolto attivamente tutta la Commissione Tecnico-Scientifica ed è stato discusso e condiviso sia con alcune società scientifiche che con le associazioni industriali. Sulla base di queste nuove regole un farmaco è riconosciuto come innovativo quando offre un beneficio clinico aggiuntivo, ossia quando determina un guadagno in termini di efficacia (o meglio, in termini di beneficio/rischio) rispetto alle alternative disponibili. Si è deciso infatti di non legare il riconoscimento di innovatività all'innovazione tecnologica di per sé, ma di tenere in considerazione

Anno 20 Novembre-Dicembre
2018

Care nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

- **Dalla letteratura internazionale** 6
- **Dossier**
ONCOLOGIA: IMPEGNO CONDIVISO I PER UNA MIGLIORE PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE 12
- **IL RUOLO DELLA COMUNICAZIONE NELLE PATOLOGIE ONCOLOGICHE** 19
- **Parole chiave**
FRAGILITÀ 22
- **L'angolo della SIF** 25
- **L'angolo della SITeCS** 28
- **L'angolo dell'ANMDO** 30

segue a pag 2



Laureatasi in Medicina e Chirurgia e specializzatasi in Neurologia nel 1987 presso l'Università degli Studi di Perugia, Patrizia Popoli dirige il Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci dell'Istituto Superiore di Sanità e presiede la Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA. La sua carriera professionale è stata sempre caratterizzata dalla coesistenza di ricerca sperimentale e di attività istituzionale nel settore del farmaco. Tale attività ha dato luogo a un buon numero di pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali e di presentazioni a convegni, alla partecipazione (in veste di responsabile o di collaboratore) a progetti di ricerca nazionali ed internazionali, e allo sviluppo di numerose collaborazioni scientifiche.

solo l'innovatività in senso terapeutico. E si è anche deciso che il beneficio clinico aggiuntivo dovesse essere riconosciuto nel trattamento di una patologia grave.

Due sono i livelli di innovatività previsti: piena (o importante) e potenziale. All'innovatività piena sono legati anche i benefici economici, e quindi l'accesso al Fondo, la mancata partecipazione al payback, e la mancata scontistica obbligatoria; all'innovatività potenziale è legato soltanto l'inserimento diretto nei prontuari terapeutici regionali, che ovviamente è concesso anche ai farmaci ai quali è stata riconosciuta un'innovatività importante.

Cosa si intende per patologia grave? E quali sono gli elementi che avete considerato per stabilire se un farmaco è innovativo o no?

Rispondo subito alla prima parte della domanda perché mi viene spesso chiesto se per patologia grave si deve intendere una patologia letale. In realtà con questa definizione intendiamo comprendere non solo le malattie ad esito potenzialmente mortale, ma anche quelle che comportano ospedalizzazioni ripetute o che causano disabilità in grado di compromettere la qualità della vita.

Il modello che abbiamo proposto per la valutazione dell'innovatività di un farmaco prevede un approccio multidimensionale che si basa su tre elementi fondamentali: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici.

Il bisogno terapeutico riguarda la patologia alla quale il farmaco è destinato. È quindi condizio-

nato alla disponibilità di terapie alternative per la patologia in questione ed è articolato su 5 livelli di importanza decrescente, dove bisogno terapeutico 'massimo' indica che non c'è alcuna alternativa terapeutica disponibile per la patologia esaminata, 'importante' indica che, se ci sono delle alternative, queste non sono soddisfacenti interamente dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza, 'moderato' e 'scarso' indicano la presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto limitato o elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza incerto o favorevole, fino ad 'assente', che significa che per questa malattia ci sono alternative terapeutiche efficaci e sicure e quindi il bisogno clinico è già pienamente soddisfatto. Purtroppo, prendendo in considerazione le patologie gravi, non ci è mai capitata una patologia per la quale poter dire che il bisogno terapeutico è assente.

Il valore terapeutico aggiunto riguarda invece nello specifico gli effetti del farmaco ed è determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti. Anche in questo caso sono presenti 5 livelli, da quello massimo a quello assente. Il valore terapeutico aggiunto è 'massimo' se c'è una maggiore efficacia rispetto alle alternative disponibili e il farmaco è addirittura in grado di guarire la malattia. È invece 'scarso', quando il farmaco ha una maggiore efficacia però di entità ridotta o dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti, oppure presenta solo vantaggi minori come una via di somministrazione più favorevole.

A questo proposito tengo a precisare che non abbiamo inteso in alcun modo sminuire i van-

CARE

Costi dell'assistenza e risorse economiche

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione
Antonio Federici (editor in chief)
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano
Mara Losi

Stampa
Ti Printing srl - Roma

Progetto grafico ed impaginazione
Doppiosegno snc - Roma

Fotografie: ©iStockphoto.com

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999
Periodicità bimestrale.
Finito di stampare dicembre 2018

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

E-mail: info@careonline.it
Internet://www.careonline.it

Abbonamenti 2018
Individuale: euro 90,00
Istituzionale: euro 120,00

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:
Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Promozione
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma
(legge 675/96 tutela dati personali)

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.
La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

taggi legati alla "semplificazione" della terapia attraverso una via di somministrazione migliore (ad esempio, via orale anziché via iniettiva), perché capiamo bene l'importanza di questo vantaggio per un paziente e sappiamo che questo può avere riflessi importanti anche sull'aderenza alla terapia. Semplicemente non riteniamo che in questo caso si possa parlare di una forte innovazione.

Quando il farmaco non determina alcun beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative disponibili, il valore terapeutico aggiunto è classificato come 'assente'. Questo non significa che il farmaco non abbia alcun valore terapeutico in assoluto, tanto è vero che in molti casi viene ammesso comunque alla rimborsabilità, ma semplicemente che non gli viene riconosciuto alcun beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative.

Il terzo e ultimo elemento preso in considerazione riguarda la qualità degli studi clinici condotti a sostegno della rimborsabilità e del riconoscimento dell'innovatività del farmaco. Per la valutazione di questo criterio si è deciso di seguire

il metodo GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) e in base all'applicazione di questo metodo la qualità degli studi potrà essere definita alta, moderata, bassa oppure molto bassa.

Possiamo dire che questi tre elementi hanno tutti lo stesso peso nel processo di valutazione? Si può parlare di un margine di discrezionalità da parte di AIFA?

Intanto chiariamo che la richiesta di riconoscimento dell'innovatività che l'azienda farmaceutica presenta all'AIFA deve essere riferita a una singola indicazione; secondo i criteri che abbiamo esposto sopra, per essere considerati 'innovativi' i farmaci dovranno dimostrare per tale indicazione un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello 'massimo' o 'importante', e una qualità delle prove 'alta'.

L'innovatività non potrà, invece, essere riconosciuta in presenza di 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'. C'è comunque anche tutta una serie di situazioni intermedie, che è la maggior parte, rispetto alle quali la Commissione deve valutare caso per caso a seconda del peso relativo dei singoli elementi. Tale valutazione caso per caso comporta, ovviamente, una certa dose di discrezionalità che può essere controllata e ridotta, ma purtroppo non annullata.

Riguardo alla sua domanda, sicuramente il valore terapeutico aggiunto è il criterio che ha il maggiore peso relativo nella valutazione.

Molta importanza viene data comunque anche alla qualità delle prove, con un'eccezione importante. Ce la vuole spiegare?

Certamente. In generale, se la qualità delle prove è bassa il farmaco non può essere considerato innovativo.

Esiste però un settore, che è quello delle patologie rare o comunque delle patologie con tassi di prevalenza assimilabili a quelli delle malattie rare, per il quale c'è un'oggettiva difficoltà a condurre studi clinici 'gold standard' e di adeguata potenza. Solo in questo ambito, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, è possibile attribuire l'innovatività all'indicazione terapeutica di un farmaco anche sulla base di prove di qualità 'bassa'.

Per quanto riguarda i farmaci oncologici innovativi non sono stati previsti dei criteri specifici. Può spiegarci come avviene la valutazione dell'innovatività di tali farmaci?

In effetti, ritenendo che i principi generali dell'innovatività terapeutica fossero comuni a tutte le categorie terapeutiche, non abbiamo previsto dei criteri specifici per i farmaci oncologici. È stato tuttavia precisato che, sebbene per questi farmaci il gold standard sia rappresentato dalla sopravvivenza globale (OS), si prevede la possibilità di giustificare la mancanza di dati di OS, in relazione al tipo di neoplasia e al setting terapeutico, considerando in alternativa la so-

pravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza libera da malattia, la durata della risposta completa e altri outcome surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico. Mi sembra importante sottolineare che, nella valutazione dell'adeguatezza dell'outcome selezionato, si tiene conto anche del relativo profilo di tossicità del farmaco e che i nostri criteri prendono in considerazione anche la qualità della vita.

Da più parti è stato manifestato un certo disappunto perché il fondo dei farmaci innovativi non è stato completamente utilizzato. Una delle cause potrebbe essere legata alla tempistica di questo processo di valutazione?

No, direi proprio di no. Le valutazioni sono state concluse sempre in tempi più che ragionevoli e, dopo un'inevitabile prima fase di rodaggio, il sistema ha funzionato molto regolarmente. Posso dire ad esempio che entro lo scorso luglio erano state valutate tutte e 50 le richieste ricevute e che 48 di esse avevano una valutazione definitiva. Di queste 48 indicazioni, sempre a luglio sul sito ne erano state pubblicate 18. La pubblicazione sul sito dell'AIFA avviene sempre solo dopo che è stata pubblicata anche la determina di rimborsabilità e prezzo, e questo spiega una certa latenza tra il momento in cui viene completata la valutazione e la pubblicazione sul sito dell'AIFA (elemento quest'ultimo che rappresenta sicuramente un grande passo avanti in termini di trasparenza).

Credo quindi che il motivo per cui i fondi non sono stati utilizzati del tutto sia semplicemente di natura temporale. Questi criteri infatti sono entrati in vigore solo nell'aprile 2017 e bisogna tenere conto sia dei tempi necessari per il completamento dell'iter negoziale sia di quelli relativi all'ingresso dei farmaci nei proutuari regionali.

Da più parti avete ricevuto alcuni suggerimenti su come intervenire per migliorare l'applicazione del modello di valutazione. Li state prendendo in considerazione in vista di un aggiornamento di tali criteri?

Partirei con il dire che per conservare la funzionalità e l'efficienza nell'applicazione di questi criteri è necessario un lavoro continuo di manutenzione. L'ipotesi di procedere anche al loro aggiornamento, e quindi di compiere una revisione delle conoscenze messe in campo in rapporto alle nuove esperienze, era già stata prevista con la pubblicazione della determina. Siamo quindi disponibili ad eventuali aggiornamenti, tenendo presenti anche i suggerimenti ricevuti dopo la pubblicazione dei criteri.

Per esempio, un'analisi del GIMBE, pur condividendo le basi scientifiche e metodologiche del nostro modello, ha proposto di eliminare il livello intermedio nella classificazione del bisogno e valore terapeutico aggiunti per i quali è maggiore il rischio di discrezionalità nella valutazione da parte di AIFA, e ci incoraggia a rendere ancora più trasparente il percorso decisionale.

Un altro suggerimento, arrivato da più parti, prevedeva di legare la valutazione dell'innovatività a quella di un riconoscimento di un premium price o, più in generale, al processo negoziale. In realtà, anche se non è previsto un premium price vero e proprio per i farmaci innovativi, esistono comunque dei benefici economici legati a tale riconoscimento. Riguardo al suggerimento più generale di legare il riconoscimento dell'innovatività al processo negoziale, la scelta iniziale era stata proprio quella di mantenere separate le fasi di valutazione tecnico-scientifica e di negoziazione del prezzo, ma ovviamente tutto può essere discusso e riconsiderato.

Altri suggerimenti riguardano la necessità di definire dei criteri più precisi soprattutto per i farmaci oncologici. A questo proposito, in effetti, qualche precisazione in più potrebbe essere opportuna. Come ho accennato prima, al momento della pubblicazione si era deciso che i criteri dovessero essere gli stessi sia per gli oncologici sia per gli altri farmaci perché si riteneva che la filosofia sottesa dovesse essere la stessa. Per i farmaci oncologici è stata quindi aggiunta solo la nota di cui ho parlato sopra, che afferma che il gold standard rimane la sopravvivenza globale e che sostiene, in maniera piuttosto generica, che in alcuni setting possono essere considerati altri end point. Un gruppo di oncologi ha osservato invece che questi criteri dovrebbero essere dettagliati meglio, considerata la complessità dei setting oncologici e che, per esempio, la va-

lutazione del bisogno e del valore terapeutico dovrebbero essere sempre affidati a un clinico esperto. È un suggerimento da considerare, ma è ovvio che non si tratta di una cosa di semplice realizzazione.

Si potrebbero anche prevedere dei criteri differenziati per ogni categoria terapeutica, ma ovviamente la realizzazione di un modello di questo tipo ha una grande complessità.

Un piccolo restyling che si potrebbe facilmente adottare sarebbe invece quello di non indicare più i 5 livelli con termini espliciti come 'scarso' o 'moderato' e così via, ma con un valore numerico o una semplice lettera dell'alfabeto, perché abbiamo capito che per un'azienda vedere associato il proprio farmaco a un valore terapeutico scarso o nullo non è cosa che appare molto gradita anche se non si tratta di un giudizio di merito sul valore assoluto del farmaco.

Riguardo alla qualità delle prove, la critica che ci è stata rivolta è che anche gli studi non randomizzati possono raggiungere una qualità delle prove di livello alto, ma questo è già previsto dal GRADE.

È le preferenze del paziente, che ruolo hanno in tutto questo?

Sicuramente sarebbe necessario prendere in considerazione altri elementi del valore terapeutico di un farmaco, che non siano solo l'efficacia e la sicurezza, ma che tengano conto anche delle preferenze del paziente. Nei nostri criteri attuali è previsto che un miglioramento della qualità della vita possa essere considerato un beneficio terapeutico, ma nella valutazione dell'innovatività non si prevede ancora di considerare esplicitamente altri outcome riferiti dal paziente (Patient Reported Outcomes, PROs), essenzialmente perché manca ancora una sufficiente standardizzazione metodologica nella raccolta e nell'analisi di tali informazioni.

In generale posso dire che i criteri di valutazione adottati dalla CTS sono stati abbastanza condivisi dalla comunità scientifica e che il lavoro fin qui svolto può essere considerato un buon punto di partenza su cui innestare eventuali aggiornamenti e miglioramenti quali, ad esempio, quelli legati all'introduzione dei PROs.