CRITERI DI VALUTAZIONE PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITA' TERAPEUTICA E SULLA GESTIONE DEGLI AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESISTENTI

L'innovatività di un farmaco è valutata sulla base della tecnologia di produzione del suo principio attivo, del suo meccanismo d'azione, della modalità della sua somministrazione al paziente, della sua efficacia clinica e sicurezza, dei suoi effetti sulla qualità della vita nonché delle sue implicazioni sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria.

Ai fini della valutazione dell'attribuzione dell'innovatività terapeutica, un farmaco si considera innovativo in funzione dei risultati di efficacia e sicurezza derivanti dal confronto con le alternative terapeutiche disponibili all'interno del prontuario farmaceutico nazionale prima della sua introduzione, in una definita indicazione terapeutica. Tenuto conto dell'indicazione terapeutica come descritta nella scheda tecnica del medicinale ad esito dell'autorizzazione ad immissione in commercio, l'indicazione terapeutica innovativa coincide con i criteri di limitazione della rimborsabilità applicati tramite il registro di monitoraggio dell'AIFA.

L'attribuzione del requisito dell'innovatività terapeutica è espressa tramite parere vincolante della Commissione Scientifica ed Economica dell'Agenzia (CSE) sulla base dei criteri stabiliti nel presente documento, redatto ai sensi dell'articolo 1, commi 281-292 della Legge 30 dicembre 2024, n. 207. Il processo di valutazione dell'innovatività terapeutica è un percorso multidimensionale, di natura tecnico-scientifica, volto a garantire una imparziale e consistente applicazione dei criteri per il riconoscimento dello *status* di medicinale innovativo e finalizzati all'accesso alle risorse del fondo istituito ai sensi dell'articolo 1, comma 401, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (di seguito Fondo Farmaci Innovativi).

I criteri dell'innovatività terapeutica definiti nel presente documento sono applicati limitatamente a quelle specifiche indicazioni relative a malattie o condizioni patologiche gravi a medio-basso impatto epidemiologico. Per patologia grave si intende una malattia o una condizione patologica in grado di determinare complicazioni letali o potenzialmente letali, indurre ospedalizzazioni ripetute, determinare una progressione della malattia ovvero causare una disabilità che compromette la qualità della vita dei pazienti. L'impatto epidemiologico viene individuato sulla base delle stime di frequenza (prevalenza) della malattia o della condizione patologica. In particolare, la prevalenza si riferisce al numero dei pazienti potenzialmente trattabili con il medicinale nell'indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità.

Il requisito dell'innovatività terapeutica non può essere riconosciuto a specialità medicinali utilizzate per il trattamento di malattie con un'elevata prevalenza quali, a titolo esemplificativo e non esaustivo, l'ipertensione arteriosa, l'artrosi, le iperlipidemia, la broncopatia cronica ostruttiva, il diabete mellito, le demenze, etc… Ciò in quanto, in tali indicazioni terapeutiche, non è necessario prevedere un incentivo per l'accesso al medicinale attraverso le risorse del Fondo Farmaci Innovativi, in quanto l'elevato numero dei pazienti potenzialmente eleggibili garantisce di per sé un sufficiente riconoscimento del valore terapeutico del medicinale.

Il titolare dell'AIC può richiedere l'attribuzione del requisito dell'innovatività terapeutica qualora il medicinale, nella specifica indicazione terapeutica, abbia dimostrato rispetto alle alternative terapeutiche (se presenti), di essere in grado di determinare la guarigione o di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o di rallentare la progressione della malattia o di migliorare la qualità della vita dei pazienti relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona, incluse le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative, nel caso specifico di malattie rare e ultra-rare.

Inoltre, AIFA non valuta la sussistenza del requisito dell'innovatività nelle seguenti condizioni:

- medicinale a base di principio attivo o di combinazioni di principi attivi che ha perso la copertura brevettuale o non ha mai goduto di tale copertura;
- medicinale per il quale è stata presentata all'AIFA istanza negoziale per una nuova indicazione terapeutica oltre il decimo anno dalla data di attribuzione del requisito dell'innovatività alla prima indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità;
- medicinale a base di agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti classificato come «*reserve*» secondo la nomenclatura «*Access, Watch, Reserve (AWaRe)*» dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ovvero attivo nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco «*Bacterial Priority Pathogens List*» dell'OMS, cosiddetto «*listed*».

La CSE adotta il proprio parere sull'innovatività terapeutica del medicinale nella specifica indicazione sulla base della valutazione dei seguenti criteri:

1. bisogno terapeutico;
2. vantaggio terapeutico aggiunto;
3. qualità delle prove.

BISOGNO TERAPEUTICO

Il bisogno terapeutico è determinato dalla necessità di terapie utili nel trattamento di una malattia o condizione patologica per la quale non sono disponibili opzioni terapeutiche ovvero quando quelle eventualmente disponibili presentano un profilo di efficacia/sicurezza non soddisfacente. Rispetto alla specifica indicazione terapeutica del medicinale in valutazione, le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico sono le seguenti:

1. Precedente linea di trattamento: si definisce precedente linea di trattamento di un medicinale in valutazione, ogni trattamento farmacologico o chirurgico che è prescrivibile a pazienti in una fase di malattia immediatamente antecedente a quella per la quale si definisce il suo *place in therapy*. Tale definizione si applica al medicinale il cui impiego è stato studiato dopo fallimento di uno o di più trattamenti in combinazione che, pertanto, nel momento in cui viene autorizzato, a fronte di un profilo beneficio-rischio favorevole, si configura come una successiva linea di trattamento.
2. Medicinale con indicazione terapeutica sovrapponibile: si applica tale definizione ad ogni medicinale che condivide con il medicinale oggetto di valutazione la medesima (o clinicamente sovrapponibile) indicazione terapeutica (4.1 della scheda tecnica). Tale definizione include anche il caso di due medicinali che condividono la medesima indicazione terapeutica rimborsata.
3. Trattamento di confronto nella sperimentazione clinica autorizzativa: il trattamento di confronto farmacologico o non farmacologico nella sperimentazione clinica autorizzativa.
4. *Best standard of care:* ogni altro trattamento farmacologico, chirurgico o una combinazione variabile di trattamenti, compresi eventuali dispositivi medici o terapie digitali, che costituiscono il migliore trattamento disponibile nei percorsi terapeutici assistenziali.

Ai fini della valutazione del criterio del bisogno terapeutico, si individuano cinque livelli:

- Massimo: assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia;

- Importante: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente;

- Moderato: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti, seppur validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;

- Scarso: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica rilevante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e validati e/o con un profilo di sicurezza soddisfacente;

- Assente: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

VANTAGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO

Il vantaggio terapeutico aggiunto in una specifica indicazione è determinato dal beneficio clinico e dalla sua entità, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, dal beneficio complessivamente apportato dal farmaco in valutazione rispetto alle alternative disponibili, qualora presenti, all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale prima della sua introduzione. Tale criterio è influenzato fortemente dal giudizio relativo alla qualità delle prove prodotte a supporto delle evidenze cliniche, in particolare dalla qualità, affidabilità e riproducibilità dei risultati ottenuti nelle sperimentazioni cliniche.

La valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto si basa sul confronto tra risultati di efficacia e sicurezza registrati per il medicinale oggetto di valutazione rispetto alle opzioni terapeutiche, se disponibili. Tale confronto si compone o nell'ambito di una sperimentazione clinica di tipo comparativo diretto con il medicinale oggetto di valutazione oppure ad esito di una comparazione indiretta con adeguata metodologia statistica. In generale, la sussistenza della connotazione di "alternativa terapeutica" si basa sul presupposto che il medico, di fronte ad uno dato paziente, potrebbe scegliere indistintamente tra l'impiego del medicinale oggetto di valutazione o l'alternativa terapeutica.

Nella valutazione del medicinale nell'indicazione in esame, la CSE terrà conto della dimensione dell'effetto del beneficio clinico nonché della validità dell'*endpoint* primario o secondario previsti nell'ambito della sperimentazione clinica, in particolare terrà conto complessivamente dell'*endpoint* primario e secondario dello studio clinico di riferimento e ne valuterà la congruità rispetto agli esiti clinicamente rilevanti nella specifica patologia e linea di trattamento.

Ai fini della valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto, si individuano cinque livelli:

- Massimo: maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia;

• Importante: maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili 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 relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona[1] derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia;

• Moderato: maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata 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 una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili;

• Scarso: maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso *endpoint* secondari;

• Assente: nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia;

• Non valutabile: le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.

QUALITÀ DELLE PROVE

La valutazione del criterio della qualità delle prove supporta la consistenza metodologica e la generalizzabilità delle evidenze di efficacia e di sicurezza del medicinale. Pertanto, un'elevata qualità delle prove testimonia la trasferibilità dei risultati ottenuti nel contesto della sperimentazione clinica pivotale alla pratica clinica. L'AIFA nella valutazione di tale criterio adotta il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series). Riguardo alla valutazione della qualità delle prove relativa a indicatori sulla qualità della vita che concorrono alla definizione del beneficio clinico del medicinale, i risultati devono derivare dall'uso di scale che hanno ottenuto una validazione nella popolazione italiana o ad essa assimilabile, attraverso l'utilizzo di una

[1] *Nell'ambito di malattie rare e ultra-rare, il miglioramento della qualità della vita comprende anche le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative.*

metodologia di rilevazione ed analisi rigorosa. Per i farmaci con indicazione per malattie rare e ultra-rare, nella valutazione delle qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà nel disegnare un piano di sviluppo del medicinale che contempli la progettazione di studi sperimentali di tipo comparativo o con un adeguato reclutamento dei pazienti. In questo specifico ambito è comunque necessario disporre almeno di serie storiche di casi che consentano la descrizione dell'andamento della malattia prima dell'introduzione del farmaco con indicazione per malattie rare e ultra-rare.

Inoltre, la generalizzabilità dei risultati trasferiti dalla sperimentazione alla pratica clinica è maggiore quando il piano di ricerca e sviluppo del medicinale è stato disegnato e condotto nel contesto assistenziale sanitario italiano. Ai fini della valutazione del criterio della qualità delle prove, si individuano quattro livelli:

- Alta;
- Moderata;
- Bassa;
- Molto bassa.

Tenuto conto dell'implementazione del Regolamento (UE) 2021/2282, nella valutazione GRADE, il disegno dello studio (randomizzato/osservazionale) viene valutato considerando il livello randomizzato per i confronti indiretti ancorati o le metodologie di confronto valutate come rigorose dalla CSE, solo nel caso in cui non sia possibile sviluppare un disegno sperimentale con confronto diretto. Di contro, le metanalisi a rete o le metodologie di confronto indiretto non ancorato sono considerate sul medesimo livello di uno studio osservazionale.

PROCEDURA DI ATTRIBUZIONE DEL REQUISITO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività dovrà essere presentata utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA, contenente una guida sulla tipologia di informazioni e la modalità di presentazione delle stesse. All'interno del modulo, il richiedente dichiara la sussistenza degli elementi necessari ai fini della valutazione del requisito di innovatività previsti dai commi 282, 283, 285, 286 e 287 della Legge 30 dicembre 2024 n. 207, riportando gli opportuni elementi tecnico-scientifici a supporto di tale dichiarazione. Appurata l'ammissibilità della richiesta sulla base degli elementi riportati, si procede alla valutazione del bisogno terapeutico, del vantaggio terapeutico aggiunto e della qualità delle prove. L'attribuzione del requisito avviene sulla base degli esiti delle valutazioni dei suddetti parametri.

L'innovatività terapeutica è riconosciuta in presenza di un livello del bisogno terapeutico almeno "Importante" nonché in presenza di un livello di vantaggio terapeutico aggiunto e di una qualità delle prove almeno "Moderato". Nel caso specifico di farmaci con indicazione terapeutiche per malattie rare e ultra-rare, l'innovatività terapeutica potrà essere valutata anche in presenza di una qualità delle prove "Bassa" o "Molto bassa".

Al termine del percorso, la CSE esprime il parere di competenza nel quale saranno riportate le valutazioni relative a ciascuno dei tre criteri considerati.

Il riconoscimento del requisito dell'innovatività terapeutica ad un medicinale nella specifica indicazione terapeutica ha una durata massima di 36 mesi, non ulteriormente prorogabile. Ogni eventuale modificazione dell'indicazione terapeutica alla quale era stata già attribuito il requisito dell'innovatività terapeutica, successivamente intervenuta nel processo di autorizzazione, rientra nel periodo di validità di 36 mesi originariamente riconosciuto. Ogni eventuale ulteriore nuova indicazione terapeutica, la cui istanza di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo perviene all'AIFA entro il decimo anno dalla data di prima attribuzione del requisito dell'innovatività, può essere valutata ai fini dell'accesso al Fondo Farmaci Innovativi per una durata massima di 36 mesi. Ogni eventuale autorizzazione di un nuovo medicinale, la cui indicazione terapeutica è stata già riconosciuta come innovativa in relazione ad un'altra specialità medicinale appartenente alla medesima classe, potrà eventualmente beneficiare dell'accesso al Fondo Farmaci Innovativi per il periodo residuale dei 36 mesi originariamente fissato.

Il medicinale al quale viene riconosciuto il requisito di innovatività per una specifica indicazione terapeutica è soggetto al monitoraggio delle dispensazioni tramite registro AIFA limitatamente agli impieghi nell'indicazione innovativa.

Il riconoscimento del requisito dell'innovatività si associa ai seguenti benefici:

1: sospensione delle riduzioni di legge di cui alle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006 (5% + 5%). Si precisa che i farmaci a cui è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività condizionata e

che sono considerati innovativi dal 1 gennaio 2025, non godranno automaticamente del beneficio di cui al presente punto, fermo restando che l'azienda titolare del medicinale avrà la facoltà di presentare istanza di rinegoziazione ai sensi della normativa vigente.

2: inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali ai sensi dell'articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189;

3: esclusione, ai sensi dei commi 577 e 578, dell'art. 1 della Legge n. 145 del 2018, dal calcolo dell'ammontare complessivo della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti ai fini del rilevamento del superamento del tetto nonché dalla determinazione della quota di mercato a carico del titolare di AIC.

L'esito finale e la relativa valutazione della CSE saranno resi pubblici sul portale istituzionale dell'AIFA.

Il richiedente, in fase di compilazione del modulo di cui all'allegato 2, potrà chiedere l'esclusione dalla pubblicazione di eventuali dati sensibili.

GESTIONE DEGLI AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESISTENTI

L'AIFA non valuta la sussistenza del requisito dell'innovatività in relazione alle indicazioni terapeutiche autorizzate di medicinali a base di principio attivo classificato come «*reserve*» secondo la nomenclatura «*Access, Watch, Reserve (AWaRe)*» dall'OMS ovvero attivo nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco «*Bacterial Priority Pathogens List*» dell'OMS, cosiddetti «*listed*». Questi medicinali, quando utilizzati in qualità di agenti antiinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, sono soggetti a monitoraggio delle dispensazioni tramite registro di monitoraggio dell'AIFA e rimborsati nell'ambito del Fondo Farmaci Innovativi nel limite di 100 milioni di euro annui, fino alla scadenza della copertura brevettuale o del periodo di protezione normativa dei dati. Pertanto, i criteri di accesso all'elenco che individua i medicinali rimborsati nell'ambito del Fondo Farmaci Innovativi, sono i seguenti e devono essere tutti contemporaneamente soddisfatti:

- medicinale inserito nella lista AWARE e classificato come «*reserve*» o attivo su patogeni contenuti nella lista OMS;
- limitatamente al trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti;
- medicinale soggetto a copertura brevettuale e/o a protezione normativa dei dati.

Dati i seguenti criteri di inclusione sono, invece, esclusi:

- medicinale che, pur rispondendo ai criteri di inclusione, non è rimborsato a carico del SSN;

- medicinale la cui istanza perviene oltre il termine della scadenza brevettuale o che non abbia mai goduto di copertura brevettuale;
- medicinale la cui istanza perviene oltre il termine del periodo di protezione normativa dei dati;
- medicinale non utilizzato nel trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti.

Ai fini del corretto governo della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti, per coerenza analogica con quanto previsto dai commi 577, 578 e 584 dell'art. 1 della Legge n. 145 del 2018, si rappresenta che la spesa generata per l'acquisto di medicinali con indicazioni terapeutiche autorizzate a base di principi attivi classificati come «*reserve*» ovvero «*listed*» e utilizzati in qualità di agenti antiinfettivi per infezioni da germi multiresistenti nei limiti dei 100 milioni di euro di cui al comma 289, dell'art. 1 della Legge n. 207 del 2024, non concorre al calcolo dell'ammontare della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti ai fini del rilevamento dell'eventuale superamento del rispettivo tetto né nella determinazione delle quote di mercato delle aziende farmaceutiche titolari di AIC.

PROCEDURA DI INSERIMENTO NELL'ELENCO DEGLI AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESISTENTI

Il titolare del medicinale invia la richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA, contenente una guida sulla tipologia di informazioni e la modalità di presentazione delle stesse. All'interno del modulo, il richiedente dichiara la sussistenza dei criteri sopra elencati.

La valutazione della sussistenza dei criteri di inserimento nell'elenco è espressa dalla CSE che provvede, inoltre, ad approvare il registro di monitoraggio finalizzato alla rilevazione delle dispensazioni di tali medicinali.

La permanenza nell'elenco finalizzato al rimborso con le risorse del Fondo Farmaci Innovativi degli agenti antinfettivi per le infezioni da germi multiresistenti è subordinata alla vigenza della rispettiva copertura brevettuale o della protezione normativa dei dati.