



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

IL DIRETTORE GENERALE

OGGETTO: Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232.

Visto l'articolo 48 del decreto legge 30 settembre 2003 n. 269, recante *“Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici”*, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003 n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e delle Finanze: *“Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326”*, come modificato dal decreto 29 marzo 2012 n.53 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri per la Pubblica Amministrazione e la Semplificazione e dell'Economia e delle Finanze;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del d.lgs. 30 giugno 2011 n. 123 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Mario Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. 30 giugno 2011 n. 123 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 06 febbraio 2017, al n. 141, con cui il Prof. Mario Melazzini è stato confermato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA,

rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del citato decreto 20 settembre 2004, n. 245, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto l'articolo 1, commi 402, 403 e 404, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (legge di Bilancio 2017);

Visto l'articolo 10, commi 2, 3 e 4, del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189;

Vista la legge 7 agosto 1990, n. 241 e s.m., ed, in particolare, l'articolo 10-bis;

Visto il documento della Commissione consultiva Tecnico – Scientifica concernente il “Modello di valutazione dell'innovatività” e la “Procedura di valutazione” finalizzata al riconoscimento del requisito di innovatività dei farmaci;

Considerato che per l'attribuzione ai farmaci del requisito di innovatività è necessaria la dimostrazione di un loro valore terapeutico aggiunto rispetto alle altre terapie disponibili nel trattamento di una patologia grave;

Considerato che i benefici associati al riconoscimento del requisito di innovatività hanno la durata massima di 36 mesi per il farmaco “*first in class*”, mentre eventuali “*followers*” che venissero riconosciuti successivamente come innovativi potranno beneficiarne per il periodo residuo;

Considerato di dover prevedere anche le modalità per la eventuale riduzione del prezzo di rimborso a carico del Servizio sanitario nazionale;

Ritenuto opportuno adottare un modello di valutazione dell'innovatività unico per tutti i farmaci, fatta salva la possibilità di prevedere, ove necessario, l'utilizzo di ulteriori indicatori specifici;

DETERMINA

ART. 1

(Approvazione dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito dell'innovatività)

1. Sono approvati i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito dell'innovatività ai fini dell'eventuale riduzione del prezzo di rimborso, di cui all'Allegato 1, che costituisce parte integrante della presente determinazione.

ART. 2

(Approvazione del modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività)

1. E' approvato il modulo per la richiesta per il riconoscimento dell'innovatività di cui all'Allegato 2, che costituisce parte integrante della presente determinazione.

ART. 3

(Disposizioni finali)

1. La presente determinazione è pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed è altresì pubblicata sul sito istituzionale della Agenzia italiana del Farmaco .

Roma, 31 marzo 2017.

Mario Melazzini

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per una specifica indicazione, la sua ammissione alla rimborsabilità e il possibile riconoscimento della innovatività, pur basandosi sostanzialmente sulle stesse evidenze, rappresentano tre procedure distinte, tra le quali non esiste una consequenzialità automatica.

I principali obiettivi della normativa riguardante l'innovatività dei farmaci sono da un lato quello di garantire, armonizzandolo sul territorio nazionale, un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili, e dall'altro quello di incentivare lo sviluppo di farmaci che offrano sostanziali benefici terapeutici per i pazienti.

Pur riconoscendo che ogni nuova terapia potrebbe possedere delle caratteristiche di innovatività diverse ed aggiuntive rispetto a quanto previsto dai suddetti criteri, l'AIFA, previo parere della CTS, stabilisce che per l'attribuzione del carattere di innovatività sia necessaria la dimostrazione di un valore terapeutico aggiunto (rispetto alle altre terapie 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).

L'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.

Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale, che tenga conto di tre elementi fondamentali:

1. il bisogno terapeutico;
2. il valore terapeutico aggiunto;
3. la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici.

1) BISOGNO TERAPEUTICO

Il bisogno terapeutico è 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:

- **Massimo:** assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione;

- **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;
- **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;
- **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;
- **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.

2) VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO¹

Il valore terapeutico aggiunto è 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 il valore terapeutico aggiunto può essere graduato in cinque livelli:

- **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;
- **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;
- **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;

¹ 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.

- **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;
- **Assente:** assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

3) QUALITA' DELLE PROVE

La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco dipende dalla qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA decide di adottare il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>).

In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare:

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

PROCEDURA DI VALUTAZIONE

Descrizione del processo

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività dovrà essere sottomessa utilizzando l'apposito modulo predisposto da AIFA, contenente una guida sulla tipologia di informazioni e la modalità di presentazione delle stesse.

Per ciascuna richiesta saranno valutati il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove. Il giudizio di innovatività sarà formulato in base al profilo derivante dall'insieme delle valutazioni dei suddetti parametri.

Potranno essere considerati innovativi i farmaci ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "Massimo" o "Importante", ed 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". Situazioni intermedie saranno valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati.

Per i farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, nella valutazione delle qualità delle prove 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".

Al termine del processo, la CTS predisporrà una breve relazione, nella quale saranno descritte le valutazioni relative a ciascuno dei tre ambiti considerati, e sarà espresso il relativo giudizio finale.

I possibili esiti della valutazione sono:

- **riconoscimento dell'innovatività**, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189);
- **riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale)**, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189);
- **mancato riconoscimento dell'innovatività**.

La relazione sarà comunicata al richiedente, che potrà presentare controdeduzioni entro 10 giorni dalla comunicazione. Al termine del processo, l'esito finale e la relativa valutazione della CTS saranno rese pubbliche sul portale dell'AIFA. Il richiedente, in fase di compilazione del modulo, potrà chiedere l'esclusione dalla pubblicazione di eventuali dati sensibili.

Come stabilito dall'articolo 1, comma 402, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017), il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi. La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. In ogni caso, per i farmaci ad innovatività condizionata sarà obbligatoria almeno una rivalutazione a 18 mesi dalla sua concessione.

In presenza di evidenze che smentiscano quelle che ne avevano giustificato il riconoscimento o ne ridimensionino l'effetto, l'innovatività 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.

Nella rivalutazione di farmaci ad innovatività condizionata, la disponibilità di nuove evidenze che venissero valutate positivamente dalla CTS potrà portare al riconoscimento dell'innovatività piena, con il conferimento dei benefici per il tempo residuo di durata prevista.






Farmaci “*first in class*” e “*followers*”

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




Il presente documento potrà essere oggetto di integrazioni, aggiornamenti e revisioni in tempi successivi.

Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività

La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività dovrà essere presentata utilizzando il presente modulo





DATI SULLA SPECIALITA' MEDICINALE		
N° Fascicolo:		
Data Protocollo:		
Tipologia di negoziazione:		
ATC:		
Specialità:		
Ditta:		
Tipo procedura:		
Indicazione terapeutica per la quale si presenta la richiesta:		
Precedenti indicazioni terapeutiche (ove autorizzate):		
BISOGNO TERAPEUTICO		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione	
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	
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	
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	
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	
<p><i>Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto della richiesta, per la cui più specifica trattazione di rimanda al dossier di prezzo e rimborso</i></p>		

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	
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	
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	
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.	
Assente	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	

- *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.*

QUALITA' DELLE PROVE

Alta		Moderata	
Bassa		Molto bassa	

- *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>)*