

GRANDE OPPORTUNITÀ

Le implicazioni del nuovo quadro regolatorio europeo relativo all'**Health Technology Assessment** (Regolamento Ue 2021/2282) e, in particolare, al **Joint Clinical Assessment**

di M. MARCHETTI, F. S. MENNINI, S. MONTILLA, F. DAMELE, A. PONZIANELLI

Il nuovo Regolamento (Ue) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (Hta) rappresenta uno snodo cruciale nel quadro normativo in relazione a processi, metodologie e criteri di valutazione per l'introduzione delle nuove tecnologie sanitarie.

Il regolamento nasce con due obiettivi principali: in primo luogo, istituire un quadro che sostenga gli Stati Membri nella cooperazione, ed in secondo luogo definire misure necessarie per la valutazione clinica congiunta delle tecnologie sanitarie. Rimane in capo

agli Stati Membri la possibilità di definire il modello organizzativo assistenziale, la facoltà di assumere decisioni sul "place in therapy", la responsabilità di definire la rimborsabilità ed il prezzo delle tecnologie sanitarie oggetto della valutazione, senza dimenticare gli aspetti legali, etici e sociali.

È stato previsto un approccio graduale che, dopo un periodo di transizione di 3 anni, produrrà l'applicazione del regolamento, ai fini delle valutazioni cliniche congiunte (Joint Clinical Assessment - Jca), in maniera progressiva. Più in dettaglio, saranno oggetto di Jca, a partire dal 12 gen-

naio 2025, i nuovi medicinali ad indicazione oncologiche e gli Atmp, dal 13 gennaio 2028 i medicinali orfani e, infine, tutti i medicinali dal 13 gennaio 2030. I Dispositivi Medici di classe III e IIb ed i Diagnostici in vitro stanno attualmente effettuando un percorso parallelo che avrà il suo "lancio" a far data dal 2027.

Le consultazioni scientifiche congiunte (Joint Scientific Consultation - Jsc) rappresentano l'altra attività cruciale del nuovo approccio all'Hta in Ue; possono aver luogo quando gli studi clinici e le indagini cliniche sono ancora in fase di pianificazione, di preferenza prima dell'avvio della fa-

se III di sperimentazione, e devono essere orientate a fornire evidenze a supporto per la successiva attività di Jca della tecnologia sanitaria. Le consultazioni scientifiche congiunte riguardano in particolare tutti gli aspetti pertinenti relativi all'impostazione degli studi clinici o delle indagini cliniche, compresi i comparatori, gli interventi, gli esiti di salute e le popolazioni di pazienti. I criteri di selezione delle richieste ammissibili per i medicinali e i dispositivi medici sono i seguenti:

- bisogni medici non soddisfatti;
- capostipite della classe (first in class);
- potenziale impatto sui pazienti, sulla sanità pubblica o sui sistemi sanitari;
- dimensione transfrontaliera significativa;
- rilevante valore aggiunto a livello dell'Unione;
- priorità cliniche della ricerca a livello di Unione.

Il Jsc dei medicinali può essere condotto anche in contemporanea ad una procedura di rilascio di parere scientifico-regolatorio dell'Agenzia europea per i medicinali -Ema (consultazioni parallele), pur conservando la separazione delle rispettive competenze. Le consultazioni scientifiche congiunte sui dispositivi medici possono essere svolte parallelamente alla consul-

tazione dei gruppi di esperti a norma dell'articolo 61, paragrafo 2, del regolamento (Ue) 2017/745. Il documento finale che delinea la raccomandazione scientifica formulata non produce effetti giuridici né per lo sviluppatore né per gli Stati membri e il gruppo di coordinamento. **La possibilità offerta dal regolamento Hta è dunque quella di uniformare la metodologia di valutazione delle tecnologie sanitarie, ambendo a superare le disomogeneità tra Stati membri e la duplicazione delle valutazioni, mirando ad una sostanziale riduzione dei tempi di valutazione attraverso il processo centralizzato di Jca che valuta esclusivamente i domini clinici dell'Hta.** Pertanto, le valutazioni cliniche congiunte, comprendendo l'analisi comparativa delle evidenze di una tecnologia rispetto alle alternative identificare, rappresentano l'elemento principale del sistema di cooperazione. Due le finalità in sintesi: generare evidenze solide che rispondano alle esigenze degli enti di Hta e facilitare e supportare l'esito condiviso in termini di Jca, garantendo una continuità tra Jsc e Jca.

La relazione finale del Jca raccoglie le evidenze scientifiche su una data tecnologia sanitaria per una valutazione comparativa della sua efficacia e sicurezza rispetto alle alternative identificate, prevedendo il coinvolgimento di clinici, esperti e pazienti nel processo di valutazione. Viceversa, il Jca non contiene alcun giudizio circa il valore clinico aggiunto della tecnologia sanitaria, limitandosi a descrivere e sintetizzare gli effetti relativi della tecnologia sugli esiti di salute definiti, e l'analisi della certezza delle prove (punti di forza e limitazioni). Entro 30 giorni dall'adozione della decisione della Commissione Europea, il documento di Jca deve essere adottato dal gruppo di Coordinamento e successivamente pubblicato.

Gli enti Hta nazionali non richiedono allo sviluppatore informazioni, dati o analisi già presentati in sede di Jca, avendo l'obbligo di fornire dimostrazione al "coordination group" di come il documento di Jca sia stato "tenuto in considerazione" all'interno del processo nazionale di valutazione. Come precedentemente

menzionato, le valutazioni sull'entità del valore aggiunto, il giudizio sulla sostenibilità economica, rimborsabilità e prezzo, il modello organizzativo, gli aspetti etici, sociali e legali rimangono in capo agli Stati Membri.

In questo quadro di riferimento in evoluzione, la Sesta Edizione dei Seminari di Mogliano Veneto ("Diamo valore al percorso compiuto: temi irrisolti ed emergenti in un nuovo contesto regolatorio"), tenutasi il 21 e 22 settembre 2023, a Mogliano Veneto (Treviso) si è proposta di proseguire nel percorso di approfondimento, analisi e proposte legati all'accesso dei pazienti alla tecnologia sanitaria farmaco nel Ssn (Servizio Sanitario Nazionale), con approccio multidimensionale, multidisciplinare e multi-stakeholder. Uno dei temi identificati e discussi dai Gruppi di Lavoro ha riguardato proprio **il nuovo quadro regolatorio europeo relativo all'Hta - Health Technology Assessment (Regolamento Ue 2021/2282)** e, in particolare, al **Joint Clinical Assessment (Jca)**. Il Gruppo di Lavoro ha affrontato

il tema del Regolamento Hta Europeo e le sue implicazioni nella valutazione ai fini dell'accesso delle tecnologie sanitarie, ed in particolare dei farmaci, in Italia: implicazioni in termini di processo di valutazione a livello istituzionale, implicazioni in termini di relazione tra filiali italiane e casa madre/uffici europei delle imprese farmaceutiche.

Elementi chiave discussi e raccomandazioni Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha rilevato la grande opportunità che il regolamento può rappresentare per ottimizzare il processo di valutazione delle tecnologie sanitarie a livello locale, e l'importanza di affrontare per tempo le conseguenze della sua applicazione, prevista a partire da gennaio 2025 per terapie avanzate e farmaci oncologici.

L'eterogeneità del GdL legata alla multidisciplinarietà degli stakeholder coinvolti, che, per ovvi motivi, avevano una conoscenza del Regolamento Hta molto diversa, ha fatto emergere sin da subito la necessità di un ampio e immediato



“ LA RELAZIONE DEL JCA RACCOGLIE LE EVIDENZE SU UNA DATA TECNOLOGIA PER UNA VALUTAZIONE COMPARATIVA DI EFFICACIA E SICUREZZA ”

tutti gli stakeholder (clinici, pazienti, sviluppatori, soggetti valutatori e pagatori).

Il GdL si è concentrato in particolare sul Jca rispondendo a cinque quesiti:

1. come ottimizzare l'**integrazione** tra livello nazionale ed europeo per una migliore costruzione di un Jca "ideale" e la successiva valutazione del farmaco da parte dell'Aifa;
2. l'**impatto** dei Jca report sulla fase di assessment/appraisal a livello nazionale;
3. i **domini** a supporto della proposta di valore nel Dossier di P&R, non coperti dal Jca;
4. la **modalità** ideale per gestire il processo di Hta in Italia;
5. i **riflessi** del Regolamento Europeo di Hta sull'interazione tra filiale nazionale e uffici globali per lo sviluppo di Jca che siano poi efficaci a livello nazionale.

Per quanto riguarda il primo punto, il GdL ha proposto di **istituzionalizzare a livello nazionale un confronto tra gli stakeholder** (sviluppatori, cittadini/pazienti, esperti clinici e assessors) **per l'individuazione del Pico** (Population, Intervention, Comparison,

Outcome) **che l'Aifa porterà nella discussione a livello europeo.** L'obiettivo è garantire la rappresentazione della prospettiva nazionale nella costruzione dei diversi aspetti che possono portare a differenze nel Jca "atteso" dai Paesi Ue (in ordine di rilevanza: comparatori, indicatori di esito, pazienti target, considerando la frequente approvazione al rimborso per sottogruppi di pazienti rispetto all'indicazione approvata); la decisione sul contributo degli esperti; la valutazione del Jca e la sua adozione a livello nazionale. Un approccio che, se adottato, potrà costruire un reale Stakeholder Network italiano.

Circa il secondo quesito riguardante l'impatto dei Jca report sulla fase di assessment e quella di appraisal a livello nazionale, il GdL non è entrato nel merito specifico della modalità con cui dovrà essere riformato l'assetto regolatorio per l'implementazione del Regolamento, in quanto le revisioni delle norme, dei regolamenti e procedure interne sono ovviamente a carico delle Istituzioni che devono

confrontarsi a livello del Coordination Group di Htar, considerando che un Regolamento Europeo si applica automaticamente negli Stati Membri.

Il GdL ha altresì discusso più nello specifico gli aspetti endo-procedimentali più rilevanti, ovvero:

- le tempistiche di sottomissione del dossier nazionale, considerando che oggi questo avviene, a seconda dei farmaci, dopo la Chmp Positive Opinion o dopo la Decisione della Commissione Europea, e che le procedure attuali non possono essere compromesse dai tempi della disponibilità del Jca;
- l'opportunità di prevedere delle forme di interazione precoce e la realizzazione di scoping meeting dopo l'avvio della procedura per integrare le informazioni eventualmente sottomesse prima della formalizzazione del Jca;
- la necessità di rivalutare le norme e l'iter procedimentale della valutazione dell'innovatività.

In terzo luogo il GdL si è focalizzato su quali siano i domini a supporto della proposta di valore nel Dossier di P&R, non coperti dal Jca,

e sui quali dovrebbe esserci un maggiore investimento conoscitivo e di valutazione a livello nazionale.

Consenso generale è stato riscontrato sul fatto che i Pro (Patient Reported Outcome) e, in particolare, la qualità di vita collegata allo stato di salute dei pazienti (HRQoL), siano valutati nel Jca. Il GdL ha quindi evidenziato due domini su cui può essere necessario un maggiore investimento in termini sia di produzione di evidenze, sia di valutazione critica da parte di Aifa:

- i Pre (Patient Reported Experience), quali ad esempio l'accettabilità di una terapia nella prospettiva dei pazienti;
- l'impatto organizzativo, dominio fondamentale del Core Model di EUnetHTA, passando da una logica di valutazione del farmaco ad una logica che includa lo stesso nel percorso, soprattutto a supporto delle decisioni regionali, del clinico e dei pazienti.

Il quarto quesito, legato al tema del Regolamento Europeo sull'Hta, ma sostanzialmente rilevante anche senza tale Regolamento, è quale sia una modalità ideale per gestire il

“ IL JCA NON CONTIENE ALCUN GIUDIZIO CIRCA IL VALORE CLINICO AGGIUNTO DELLA TECNOLOGIA SANITARIA ”

Sintesi delle azioni da implementare e loro declinazione operativa

QUESITO	RACCOMANDAZIONI
Come ottimizzare l'interazione tra livello nazionale ed europeo per una migliore costruzione di un JCA «ideale» e la successiva valutazione del farmaco da parte di AIFA.	<ul style="list-style-type: none"> • "Stakeholder Network Nazionale" per identificazione del PICO.
L'impatto dei JCA report sulla fase di assessment/appraisal a livello nazionale.	<ul style="list-style-type: none"> • Garantire che le tempistiche di disponibilità del JCA report non impattino sulle tempistiche attualmente previste di sottomissione del dossier nazionale; • Realizzare scoping meeting dopo l'avvio della procedura per integrare le informazioni eventualmente sottomesse prima della formalizzazione del JCA; • Rivalutare le norme e l'iter procedimentale della valutazione dell'innovatività.
I domini a supporto della proposta di valore nel Dossier di P&R, non coperti dal JCA.	<ul style="list-style-type: none"> • I PRE (Patient Reported Experience), quali ad esempio l'accettabilità di una terapia nella prospettiva dei pazienti; • L'impatto organizzativo passando da una logica di valutazione del farmaco ad una logica che includa lo stesso nel percorso.
La modalità ideale per gestire il processo di HTA in Italia.	<ul style="list-style-type: none"> • Istituire un tavolo metodologico multi-stakeholder presso AIFA, volto ad approfondire i temi più sensibili della valutazione, quali gli endpoint surrogati, i confronti indiretti, la produzione ed utilizzo di RWE (Real World Evidence), la qualità delle evidenze, la valorizzazione dei PRO/PRE.
I riflessi del Regolamento Europeo di HTA sull'interazione tra filiale nazionale e headquarters per lo sviluppo di JCA.	<ul style="list-style-type: none"> • Definizione di momenti di confronto strutturati con AIFA quali lo Scientific Advice; • Aumentare il livello di trasparenza nelle metodologie di valutazione adottata da AIFA per favorire il confronto tra Headquarter e filiale locale al fine dell'identificazione del PICO più opportuno per il contesto italiano.

processo di Hta in Italia.

A questo proposito il GdL ha suggerito di istituire un tavolo metodologico multi-stakeholder presso Aifa, volto ad approfondire i temi più sensibili della valutazione, quali gli endpoint surrogati, i confronti indiretti, la produzione ed utilizzo di Rwe (Real World Evidence), la qualità delle evidenze, la valorizzazione dei Pro/Pre, e qui torna prepotentemente il tema dello Stakeholder Network nazionale.

Il confronto ha avuto il suo esito nell'analisi dei potenziali riflessi che il Regolamento Europeo di Hta possa o debba avere sull'interazione tra la filiale nazionale e gli Headquarters delle aziende sviluppatrici ai fini della redazione del Jca che siano poi efficaci a livello nazionale.

Il GdL ha sottolineato l'impor-

tanza della valorizzazione dell'autorevolezza del contesto italiano, considerando anche la peculiarità di un'agenzia con competenze e responsabilità sia regolatorie che di Hta, e della conseguente cooperazione necessaria tra filiali italiane ed Aifa. Con riferimento a tale cooperazione, il GdL ha proposto la definizione di momenti di confronto strutturati con Aifa, come, ad esempio, la riattivazione delle attività di Scientific Advice.

Il secondo suggerimento riguarda l'interazione tra la filiale nazionale e gli Headquarter delle aziende farmaceutiche per la definizione dei Pico per il Jca, con particolare riferimento a quelli specifici al contesto italiano. Il GdL, in particolare tramite i rap-

presentanti delle imprese, ha sottolineato la rilevanza che un aumento del livello di trasparenza nelle metodologie adottata da Aifa avrebbe nelle relazioni tra Headquarter e filiale locale. Un esempio virtuoso su tutti è stato quello legato alla pubblicazione dei criteri di innovatività e delle linee guida sulla presentazione delle valutazioni farmaco-economiche da parte di Aifa. Riprendendo quanto espresso in premessa, il suggerimento trasversale rispetto ai temi affrontati è stato quello di realizzare un percorso di formazione strutturato per gli stakeholder del sistema (clinici e società scientifiche, associazioni pazienti e organizzazioni di tutela dei diritti dei cittadini), al fine di aumentare la cono-

scenza rispetto alle implicazioni del Regolamento, preparando tutto il sistema per cogliere appieno l'opportunità derivante dall'implementazione del Regolamento stesso.

Ringraziamenti:

Baldanzi Sabrina, Grunenthal - Belisari Andrea, UCB - Bernardini Renato, Università degli Studi di Catania, CdA AIFA - Braucci Edoardo, Boehringer-Ingelheim - Canonico Pierluigi, Presidente Ispor Italy Rome Chapter - Cavallo Stefano, Daiichi Sankyo - Cominetti Paola, Janssen - Kheiraoui Flavia, Servier - Manfellotto Dario, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Gemelli Isola, Roma, Presidente Fondazione FADOI - Mangia Pier Paolo, Chiesi, Manurita Sara, BeiGene, Marangoni Silvia, Almirall - Marcellusi Andrea, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - Marrocco Walter, Resp.le Scientifico F.I.M.M.G., CSE AIFA - Mitea Michele, AOUI Verona - Panzeri Nicola, Roche - Perrone Francesco, Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli - Sinibaldi Alessandra, AlfaSigma - Siviero Paolo Daniele, Direzione Tecnica Scientifica, Farmindustria Viale Pierluigi, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna - Zancocchia Bruna, Bayer