



## **Consultazione pubblica AIFA sui criteri di attribuzione dell'innovatività terapeutica: la posizione di Slow Pharmacy**

*Per il Consiglio Direttivo: Dario Maratea, Gianemilio Giuliani, Mauro Marcello De Rosa, Enrica Proli, Francesca Bano, Cataldo Procacci*

*Per il Consiglio dei Proviviri: Abdoulaye Diarassouba, Cristiana Bruno, Valeria Pizzimenti*

*Per il Consiglio dei Revisori dei Conti: Massimo Di Muzio, Valentina Impellizzeri, Marilisa Poci*

### ABSTRACT

Il recente documento AIFA lascia alcuni spazi interpretativi non ben definiti, che potrebbero aumentare l'entropia di un sistema che fino ad ora era abbastanza solido e delineava nettamente il confine tra farmaco innovativo e farmaco non innovativo. Riguardo al criterio del "vantaggio terapeutico aggiunto" e di quello relativo alla "qualità delle prove", è previsto il riconoscimento dell'innovatività terapeutica in presenza di un livello almeno "Moderato". Tale valutazione ridimensiona la qualità degli esiti clinici in quanto l'innovatività terapeutica dovrebbe prevedere standard di valutazione superiori. Inoltre, riguardo al criterio del "vantaggio terapeutico aggiunto", il livello "Importante" così come descritto nel testo, può far pensare all'intento di allargare "apparentemente" l'innovatività in alcuni setting terapeutici fortemente debilitanti (es. alcune situazioni neurologiche ecc.), a discapito di altri non di minor importanza e quindi ciò potrebbe essere discriminante. Riguardo al criterio sulla "qualità delle prove", sebbene si valuti positivamente l'introduzione di confronti indiretti (metanalisi a rete, o network meta-analysis), crediamo si debbano definire le analisi statistiche e i software da utilizzare, o almeno censire delle linee di indirizzo. Inoltre, scale di qualità della vita assimilabili alla sola popolazione italiana, così come la conduzione di studi in Italia, potrebbe creare una barriera culturale per l'accesso a farmaci sviluppati globalmente; in ultimo, disporre di serie storiche di casi per farmaci destinati a malattie rare e ultra-rare, rischia di penalizzare lo sviluppo di farmaci promettenti in assenza di dati robusti.

Spett.le Segreteria AIFA,

Accogliamo con doveroso impegno l'invito a partecipare a tale consultazione pubblica e, soprattutto, ringraziamo l'Agenzia per rendere partecipi tutti i portatori d'interesse, le associazioni di pazienti e i cittadini a questa iniziativa.

E' ben noto come dal 2017, con determina AIFA n. 1535/2017 <sup>1</sup>, la classificazione di farmaco innovativo avvenga sulla base di criteri che in sintesi hanno visto nel "BISOGNO TERAPEUTICO", nel "VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO" e nella "QUALITÀ DELLE PROVE" i 3 domini per l'attribuzione di tale requisito.

Abbiamo notato che la pubblicazione del documento del 12 marzo 2025 rilasciato da AIFA,<sup>2</sup> ha suscitato dibattito nella comunità scientifica. Come ben noto, infatti, il requisito di innovatività presenta sia un vantaggio economico (accesso Fondo innovativi; sospensione delle riduzioni di legge (5% + 5%) e sia il superamento diretto dei Prontuari regionali. Per l'innovatività condizionata, il solo inserimento nei Prontuari regionali.

In sostanza, quanto rilasciato recentemente da AIFA stravolge l'attuale sistema di governo sull'attribuzione di tale requisito, lo modifica in maniera tale con il rischio di allargare a più molecole la possibilità di ottenere l'innovatività. Infatti, a nostro avviso, si lasciano spazi interpretativi non ben definiti, che potrebbero aumentare l'entropia di un sistema che fino ad ora era abbastanza solido e delineava nettamente il confine tra farmaco innovativo e farmaco non innovativo.

Prima di entrare nel dettaglio tecnico, vogliamo sottolineare come può essere confondente, se non meglio esplicitato, il paragrafo iniziale del documento dove è testualmente riportato:

*"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".*

O si chiarisce la differenza tra innovatività e innovatività terapeutica, oppure bisognerebbe solo parlare di innovatività terapeutica, tralasciando il resto. Sappiamo bene come, ad esempio, differenti meccanismi d'azione possono produrre medesimi risultati clinici, ma non per questo una molecola può essere considerata innovativa terapeuticamente solo per legarsi ad un diverso bersaglio molecolare.

Entriamo, però, meglio nel dettaglio. Nel documento del 2017, la procedura di valutazione considerava innovativi i farmaci - in relazione alle singole indicazioni - 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". Nell'ultimo documento, vengono inequivocabilmente ridimensionati la qualità degli esiti clinici e la qualità delle prove, poiché sia il criterio del "vantaggio terapeutico aggiunto" sia quello sulla "qualità delle prove", devono ottenere almeno il livello "Moderato". Se da un lato, ciò è sicuramente un mantenimento a garanzia sulla qualità dei risultati

di efficacia e sicurezza, in quanto una data molecola deve riportare risultati statisticamente significativi rispetto ai comparator, dall'altro riteniamo che l'innovatività debba essere un requisito "esclusivo" di molecole che riportino risultati su esiti clinici e qualità delle prove di livello superiore.

Nello specifico e relativamente al "vantaggio terapeutico aggiunto", riguardo il livello "Moderato" il testo a pag. 5/10 riporta la seguente dicitura: *"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"*.

Riteniamo che il beneficio incrementale debba essere valutato su end-point "forti" ad esclusione di quelli "surrogati", poiché ad esempio diverse molecole potrebbero avere risultati significativi nel ridurre fattori di rischio (end-point surrogato), ma non per questo ridurre eventi di ictus o infarto (end-point forte).<sup>3</sup> Gli end-point surrogati potrebbero essere considerati solo in casi di "inequivocabile" predittività dell'evento maggiore, ma con una forte dimostrazione clinica e non lasciando questo aspetto molto generico.<sup>3</sup>

Sempre riguardo il "valore terapeutico aggiunto", anche se il livello considerato fosse quello "Importante", anche in questo caso sottolineiamo alcune perplessità. Difatti, per quest'ultimo livello, il testo a pag. 5/10 riporta la seguente dicitura: *"...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 derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia"*. Così come descritto, bisognerebbe ben specificare a quali ambiti clinici ci si rivolge e soprattutto a quali patologie.

Ad esempio, se un dato farmaco prolunga l'intervallo temporale libero da malattia o ne rallenta la progressione, certamente ciò permetterebbe ad un dato paziente di prendersi cura di sé in maniera autonoma in quanto potrebbe essere indipendente anche nei movimenti. E' ipotizzabile, quindi, pensare all'intento di allargare "apparentemente" l'innovatività in alcuni setting terapeutici fortemente debilitanti (es. alcune situazioni neurologiche ecc.), che potrebbero beneficiare di questo. Un allargamento, però, non sarebbe del tutto negativo, poiché sicuramente bisognerebbe avere maggiore sensibilità verso tali condizioni cliniche (ad esclusione di malattie rare o altri casi che non hanno bisogno di accedere a Fondi innovativi per il rimborso).

Tuttavia, la medesima valutazione potrebbe essere fatta in altri settori terapeutici che non sono di minor spessore e, quindi, ciò potrebbe essere discriminante. Esistono tanti farmaci che possono incidere positivamente sulla capacità di movimento e sulla cura della persona, per cui andrebbe meglio specificato l'ambito di riferimento, poiché molto generico.

Riguardo invece la "qualità delle prove" mediante il sistema GRADE, riteniamo che il livello "Moderato" non sia espressione di un farmaco innovativo, poiché questo livello è indicato quando

ulteriori ricerche possono modificare i risultati sulla stima dell'effetto.<sup>4,5</sup> Nella precedente versione, il livello "Alto" era a garanzia di una già solida valutazione di un dato farmaco sull'esito clinico. Una proposta, a nostro modesto avviso, potrebbe essere quella di considerare il livello "Moderato", ma solo se accompagnato da un'ulteriore conferma mediante trial clinico a posteriori.

Un ulteriore aspetto che portiamo alla vostra attenzione riguarda l'introduzione dei confronti indiretti. Valutiamo positivamente la loro introduzione poiché, in assenza di studi testa-a-testa, possono sicuramente suggerire elementi e valutazioni utili a supporto della qualità delle prove.<sup>6-8</sup> Tuttavia, dovrebbero essere meglio specificate le analisi statistiche da utilizzare. Sarebbe utile, ad esempio, censire linee di indirizzo specifiche per meglio indirizzare le analisi, in modo da sapere quale strumento utilizzare senza lasciare tale valutazione non definita e discrezionale.

Sempre riguardo la "qualità delle prove", l'analisi del processo di valutazione dell'innovatività terapeutica, come delineato da AIFA, rivela criticità significative che potrebbero minare la sua efficacia e imparzialità. In primo luogo, la dipendenza dalla validazione di scale di qualità della vita nella popolazione italiana o "assimilabile" solleva preoccupazioni sulla definizione e applicazione di tale assimilabilità, potenzialmente escludendo evidenze valide da contesti culturali diversi ma rilevanti. In secondo luogo, l'enfasi sulla conduzione di studi in Italia per garantire la generalizzabilità crea una barriera all'accesso a farmaci sviluppati globalmente, limitando l'innovazione disponibile per i pazienti italiani. Terzo, l'obbligo di disporre di serie storiche di casi per farmaci destinati a malattie rare e ultra-rare, pur lodevole, rischia di penalizzare terapie promettenti a causa della difficoltà intrinseca nel raccogliere dati robusti in popolazioni così esigue.

In conclusione, auspichiamo che quanto da noi riportato possa essere preso in considerazione dall'Agenzia e che, se ciò fosse ritenuto meritevole d'interesse, potrebbe essere avviata una riflessione interna per una revisione.

La nostra preoccupazione è che si vada nella direzione di un allargamento del riconoscimento della innovatività a farmaci "non meritevoli" con l'obiettivo vero di poter fruire del supporto economico dedicato e del superamento della valutazione regionale per l'accesso ai prontuari ospedalieri, con l'esito riassumibile in "tutti innovativi, nessuno innovativo", che creerebbe danni "veri" a chi, tra le aziende farmaceutiche studia, sperimenta e introduce sul mercato "veri farmaci innovativi".

## **BIBLIOGRAFIA**

1. AIFA, *Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi (18/09/2017)*. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/-criteri-per-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-18-09-2017->

2. Consultazione pubblica AIFA sui criteri di attribuzione dell'innovatività terapeutica. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/-/consultazione-pubblica-criteri-attribuzione-innovativita>
3. AIFA, Gli end-point surrogati. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/bif000338.pdf>
4. ISS-Epicentro. Sito web: <https://www.epicentro.iss.it/igea/appuntamenti/pdf/vi/nonino.pdf>
5. ISS, Istituto Superiore di Sanità. Sistema nazionale linee guida. Sito web: <https://www.iss.it/-/snlg-strumenti-per-i-produttori>
6. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Network meta-analysis. Results can be summarised in a simple figure. *BMJ*. 2011 Mar 23;342:d1555. doi: 10.1136/bmj.d1555. PMID: 21430004.
7. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. First-line treatments for chronic lymphocytic leukaemia: interpreting efficacy data by network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2015 Jun;94(6):1003-9. doi: 10.1007/s00277-015-2310-6. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25677267.
8. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Gatto R, De Rosa M, Marinai C. Biological drugs for the treatment of moderate-to-severe psoriasis by subcutaneous route: determining statistical equivalence according to evidence-based methods. *Clin Drug Investig*. 2014 Aug;34(8):593-8. doi: 10.1007/s40261-014-0214-1. PMID: 24972775.

L'Associazione Scientifica e Culturale SLOW PHARMACY dichiara che la dr.ssa Silvia Cammarata, in qualità di Dirigente Farmacista in servizio presso AIFA e in qualità di membro del Consiglio Direttivo di tale Associazione, non ha partecipato in alcun modo alla stesura di tale documento e, inoltre, ne dichiara la totale estraneità ai fatti.