

NUOVI CRITERI DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DEL FARMACOLOGO

New criteria of Italian Medicine Agency for the attribution of therapeutic innovation: viewpoint of the pharmacologist

Cristina Scavone, Annalisa Capuano, Francesco Rossi

Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Keywords

Innovation
Therapeutic needs
Added therapeutic value
Quality of evidence

Abstract

In order to be defined as innovative, a new medicine must have unique pharmacological and/or therapeutic properties, bringing added value to patients' health. In order to better characterize and define the recognition of therapeutic innovation and to facilitate the rapid access to such drugs, AIFA has developed and released the new criteria for innovation assessment. The new model, characterized by a multidimensional approach, takes into account three indispensable elements: the medical need, the added therapeutic value, and the quality of evidence. The first one indicates how much the introduction of the new drug is needed in order to respond to unsatisfactory therapeutic needs; the added therapeutic value is defined on the basis of the magnitude of the clinical benefit associated with the new drug compared to the available alternatives on clinically relevant outcomes. Finally, the quality of scientific evidence is established through the GRADE method. Therefore, with this new approach, innovation is based on three important variables, which define the main characteristics of any new potentially innovative drug related to efficacy, safety, cost and clinical benefits. Furthermore, GRADE allows the evaluation of the quality of evidence through the detection of potential biases in clinical studies supporting the demand of innovation.

Although several innovative therapies were introduced on the European market for the treatment of diseases with high unmet medical needs and many others are close to marketing, there are still therapeutic areas for which unsatisfied therapeutic needs persist. In this respect, the application of new criteria for innovation assessment will be essential for the early identification of new innovative drugs in unsatisfied therapeutic areas.

Introduzione

Nel contesto attuale caratterizzato da risorse limitate e dalla necessità di strategie di allocazione ottimale, è fondamentale disporre di una chiara definizione di innovatività, per poter individuare quei farmaci che, rappresentando un avanzamento nel trattamento di una patologia, possano essere considerati meritevoli di benefici anche nel processo di negoziazione.

La crisi economica e la conseguente esigenza di contenere la spesa pubblica hanno comportato una sempre maggiore attenzione alle risorse economiche disponibili, a come utilizzarle per garantire le migliori cure e a come investire in ricerca e innovazione. Proprio l'innovazione è una delle possibili risposte per il superamento del contrasto tra le esigenze di contenimento di costi e le crescenti richieste di servizi sanitari, rappresentando ad oggi il denominatore comune degli investimenti per la crescita sia a livello nazionale che internazionale in ogni settore, tra cui quello farmaceutico. I numeri dell'innovazione sono chiari: anche grazie ai farmaci innovativi è stato possibile aumentare l'aspettativa di vita dei pazienti e trasformare patologie letali in croniche. Per molte patologie, e soprattutto per quelle di natura oncologica, la presenza di farmaci innovativi, spesso rappresentati da farmaci biotecnologici, ha consentito di ottenere benefici terapeutici tangibili [1, 2].

Affinché un farmaco possa essere definito innovativo occorre che lo stesso possieda caratteristiche farmacologiche e/o terapeutiche uniche. Ciò che deve essere confermato è la cosiddetta *novelty of effectiveness*: il farmaco deve, cioè, rappresentare una

Corrispondenza: Cristina Scavone. Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli". E-mail: cristina.scavone@unicampania.it

novità in termini di reale efficacia ed essere in grado di apportare un valore aggiunto per la salute della collettività, consentendo di ottenere miglioramenti clinici precedentemente irraggiungibili [3].

Lo sviluppo di terapie innovative richiede un processo lungo, costoso e rischioso. Altrettanto elevati sono i costi dei farmaci innovativi che riescono a raggiungere il mercato; basti pensare che la maggior parte dei nuovi farmaci chemioterapici antitumorali, così come i nuovi *direct acting antivirals* indicati per il trattamento dell'HCV, si caratterizzano per costi difficilmente sostenibili, tanto da richiedere accurate rivalutazioni del rispettivo rapporto di costo-efficacia. Dai costi elevati nasce, dunque, l'impossibilità di poter garantire a tutti i pazienti l'accesso ai nuovi farmaci innovativi.

A fronte di uno scenario sotto certi aspetti critico, occorre comunque ricordare gli indiscutibili vantaggi che si associano ai nuovi farmaci innovativi, che si configurano essenzialmente, come si è detto, nel miglioramento della salute della popolazione e della qualità della vita, nella riduzione delle ospedalizzazioni, della morbidità e mortalità, ma anche in un aumento della produttività del settore farmaceutico [4].

Il ruolo della sperimentazione pre-marketing nella conferma del valore clinico del farmaco

Il valore clinico di un farmaco deve essere provato in una rigorosa sperimentazione clinica. Tuttavia, a cause di limiti intrinseci dei disegni sperimentali, i trial clinici pre-marketing non sempre forniscono un quadro preciso ed esaustivo degli effetti di un nuovo farmaco.

Prima che un farmaco possa essere definito a tutti gli effetti innovativo, questo deve essere sottoposto ad una rigorosa sperimentazione clinica, nel corso della quale lo stesso viene confrontato con i migliori trattamenti disponibili. È ben noto, tuttavia, che la sperimentazione clinica pre-marketing, per una serie di limiti intrinseci, non sempre è in grado di definire l'effettivo "*valore clinico*" di un nuovo farmaco.

Spesso i dati clinici di efficacia presentati nell'ambito del dossier registrativo di un nuovo farmaco provengono da studi clinici di non inferiorità o di equivalenza [5]; in aggiunta, la dimostrazione dell'efficacia è spesso condotta su *outcome* surrogati. Occorrerebbe, pertanto, valutare un nuovo trattamento sui cosiddetti "*patient-relevant endpoint*", che si correlano ad un chiaro miglioramento dello stato di salute e della qualità della vita, alla riduzione della durata della patologia, al prolungamento degli anni di vita o a un più favorevole profilo di tollerabilità. Pertanto, a meno che un *endpoint* surrogato non influisca anche su un *patient-relevant endpoint*, questo non potrà fornire conclusioni definitive e, pertanto, il suo valore rimane controverso [6].

In considerazione dei limiti della sperimentazione clinica pre-marketing, sempre più spesso il reale *valore clinico* del farmaco viene confermato e/o stabilito sulla base dei dati provenienti dal mondo reale (*real world data*, RWD). I RWD rappresentano, infatti, uno strumento in grado di implementare le conoscenze sulle prestazioni sanitarie, generare nuove evidenze nonché rispondere a quesiti clinici irrisolti [7]. Va, inoltre, considerato che, vista l'importanza di taluni farmaci per la salute dell'uomo, nuovi percorsi di autorizzazione accelerati, come l'*adaptive licensing* e il *PRiority Medicines* (PRIME), sono stati promossi dalle principali agenzie regolatorie [8]. Se da un lato tali procedure autorizzative garantiscono il rapido accesso a farmaci efficaci, dall'altro limitano le conoscenze sul loro reale profilo di efficacia e sicurezza. Ne conseguono, quindi, maggiori incertezze sull'innovatività dei nuovi farmaci, che necessitano di essere confutate o confermate nel corso della fase *post-marketing*.

I nuovi criteri di innovatività dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Nell'aprile 2017 sono stati pubblicati i nuovi criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco per individuare l'innovatività dei farmaci messi in commercio.

Sebbene l'innovazione sia, ormai da anni, al centro di un dibattito che coinvolge il mondo dell'accademia, delle agenzie regolatorie e degli *stakeholder* nel campo della ricerca clinica, permangono ancora dubbi sul reale significato della stessa. Negli anni l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha tentato di definire al meglio l'innovazione, categorizzandola in tre tipologie: quella "farmacologica", che si associa a farmaci caratterizzati da un nuovo meccanismo d'azione, ma per i quali non vi è un documentato vantaggio in termini terapeutici; quella "tecnologica", propria di farmaci già disponibili ma per i quali siano state introdotte nuove tecniche di produzione biotecnologiche o sistemi di rilascio del principio attivo alternativi; quella "terapeutica" che, tenuta in considerazione una serie di prove cliniche documentali, attesta la presenza di un profilo di efficacia e/o sicurezza superiore rispetto alle alternative terapeutiche disponibili [9]. Già nel 2007 l'AIFA proponeva un algoritmo che, pur essendo dicotomico e

Nel nuovo documento vengono inizialmente individuate le dimensioni di cui bisognerà tener conto prima di arrivare al giudizio finale: il bisogno terapeutico; il valore terapeutico aggiunto; la qualità delle prove. Ognuno di questi temi viene poi declinato rispettivamente in 5 (i primi due) o in quattro (l'ultimo) categorie.

unilaterale, riconosceva l'innovazione terapeutica di un nuovo farmaco, declinandola in "importante", "moderata" e "modesta". Tale algoritmo prevedeva il riconoscimento dell'innovatività in base alla disponibilità di trattamenti preesistenti e all'entità dell'effetto terapeutico del potenziale trattamento innovativo. Tuttavia, tale algoritmo valutava il grado di innovazione sulla base di dati clinici disponibili al momento della prima autorizzazione; pertanto, sia i limiti della sperimentazione pre-marketing che la mancata analisi dei RWD disponibili non consentivano di poter valutare appieno la reale innovatività del farmaco. Ciononostante, l'algoritmo prevedeva la possibilità di effettuare un *down-* o un *up-grade* del punteggio di innovatività in accordo alle crescenti evidenze sul rapporto beneficio/rischio.

Nel corso di quest'anno, al fine di meglio caratterizzare e definire il riconoscimento della innovatività e, al contempo, favorire un rapido accesso a farmaci caratterizzati da un chiaro valore terapeutico aggiunto, ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, sono stati sviluppati e resi pubblici i nuovi criteri AIFA per la valutazione dell'innovatività [10]. Il nuovo modello proposto, esso stesso innovativo rispetto al precedente, soprattutto per l'approccio multidimensionale che lo caratterizza, tiene conto di tre elementi indispensabili: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove.

Il bisogno terapeutico, che indica quanto l'introduzione del nuovo farmaco sia necessaria per dare risposta ad esigenze terapeutiche insoddisfatte, viene graduato in cinque livelli: massimo (non vi sono opzioni terapeutiche per la specifica indicazione), importante (vi sono alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti), moderato (vi sono alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto), scarso (vi è una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto elevato su esiti clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole) e, infine, assente (vi sono già alternative terapeutiche in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole).

Il valore terapeutico aggiunto viene definito sulla base dell'entità del beneficio clinico che si associa al nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, dimostrato su esiti clinicamente rilevanti. Anche tale variabile viene graduata in cinque livelli: massimo (che sta ad indicare una maggiore efficacia rispetto alle alternative terapeutiche), importante (quando la maggiore efficacia è dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, vi è una riduzione del rischio di gravi complicazioni oppure un migliore rapporto rischio/beneficio), moderato (quando la maggiore efficacia è dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati), scarso (quando il farmaco comporta vantaggi minori rispetto alle alternative terapeutiche disponibili o comunque dimostrati su esiti non clinicamente rilevanti), e assente (quando non vi è un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili).

Infine, l'ultimo parametro valutato è quello relativo alla qualità delle prove scientifiche che supportano la richiesta di innovazione. Tale valutazione, effettuata tramite il metodo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), comporta la categorizzazione della qualità delle prove in alta, moderata, bassa e molto bassa.

L'insieme dei risultati sulle tre variabili menzionate condurrà ad un giudizio finale di innovatività, che potrà essere confermata per farmaci con bisogno terapeutico e valore terapeutico aggiunto di livello massimo o importante ed alta qualità delle prove. Saranno, invece, valutate caso per caso le richieste di innovatività per farmaci le cui variabili presentino punteggi intermedi. I nuovi criteri AIFA prevedono, inoltre, specifiche deviazioni per i farmaci oncologici, per i quali è possibile tener conto anche di dati di efficacia su *endpoint* surrogati, e per i farmaci orfani, in quanto è riconosciuta la difficoltà di condurre sperimentazioni complete e su larga scala su pazienti affetti dalle patologie per le quali sono indicati. La valutazione finale potrà pervenire al riconoscimento della *Innovatività* (di durata pari a 36 mesi e con inserimento nel fondo dei farmaci innovativi, i benefici economici previsti dalla legge e l'inserimento nei Prontuari Regionali), *Innovatività condizionata* (che comporta l'inserimento nei Prontuari Regionali per 18 mesi) oppure al *mancato riconoscimento dell'innovatività*.

I nuovi criteri di innovatività dell'AIFA: il punto di vista del farmacologo

I nuovi criteri proposti da AIFA per l'attribuzione dell'innovatività sono da considerare, al momento, in maniera molto positiva, anche se non mancano criticità che vanno considerate insieme ai punti di forza.

I nuovi criteri proposti da AIFA per l'attribuzione dell'innovatività sono da considerare, al momento, in maniera molto positiva, anche se non mancano criticità che vanno considerate insieme ai punti di forza. Tali criticità prevedono una valutazione oculata e articolata delle tre variabili precedentemente menzionate, al fine di pervenire ad una valutazione del valore clinico di un nuovo farmaco nonché alla sua contestualizzazione in un determinato *setting* clinico-terapeutico.

In generale, l'obiettivo fondamentale nello sviluppo di un nuovo farmaco, condiviso dalle principali agenzie regolatorie, è quello di rispondere, in una specifica area terapeutica, ad un *unmet medical need* o bisogno terapeutico insoddisfatto [11, 12]. La valutazione del bisogno terapeutico viene effettuata tramite analisi del carico della patologia. Tale valutazione prevede la stima degli anni di vita pesati per la disabilità (*disability adjusted life years*, DALY), che altro non è che una misura integrata delle mortalità e disabilità associate ad una particolare condizione clinica, nonché del profilo di efficacia clinica e sicurezza degli interventi terapeutici già disponibili. In aggiunta a tali variabili, ulteriori criteri da considerare includono la previsione del *trend* del carico della patologia, basato sui cambiamenti epidemiologici e demografici, e l'eventuale presenza di un *gap* terapeutico, confermato allorché sia ipotizzabile che i trattamenti farmacologici disponibili diverranno inefficaci (come nel caso dei fenomeni di resistenza), non esistano farmaci efficaci o quando i meccanismi di rilascio del farmaco o le formulazioni risultino inappropriati per la popolazione *target*. L'*unmet clinical need* è, infine, ulteriormente dimostrato quando il nuovo farmaco presenta effetti significativi su *outcome* gravi, efficacia dimostrata in pazienti che non tollerano o non rispondono alle terapie farmacologiche disponibili, un miglior profilo di sicurezza, una migliore *compliance*, un ridotto potenziale di interazioni con altri farmaci [12, 13]. Stabilire il bisogno terapeutico di un nuovo farmaco non è, tuttavia, sempre di facile attuazione, soprattutto se si considera la moltitudine di variabili e informazioni da considerare. Nel caso, ad esempio, di pazienti affetti da morbo di Crohn o retto-colite ulcerosa, i dati dalla letteratura, consultati per parte della valutazione del bisogno terapeutico, sono talora contrastanti sia per quel che concerne la definizione di fallimento terapeutico primario e secondario sia per le evidenze di efficacia, che, come riportato da Gordon et al. [14], potrebbero essere considerate buone per infliximab, discrete per adalimumab e meno che sufficienti per altri farmaci biotecnologici, come golimumab e certolizumab pegol.

Nonostante le difficoltà che talora si associano alla valutazione del bisogno terapeutico, lo stesso è frequentemente stimato dalle principali agenzie regolatorie anche nell'ambito della richiesta di procedura di autorizzazione condizionata (*Conditional Marketing Authorisation*, CMA) [15, 16]. Esempi di farmaci recentemente autorizzati da EMA tramite CMA sono l'olaratumab [17], anticorpo monoclonale legante il recettore- α del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR-alfa), e indicato per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli, e il daratumumab [18], anticorpo monoclonale attivante il sistema immunitario e indicato per il trattamento del mieloma multiplo. Entrambi i farmaci rispondono ad un chiaro *unmet clinical need*; è stato, infatti, stimato che circa la metà dei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato e mieloma multiplo ha un'aspettativa di vita che non supera i 5 anni, nonostante i trattamenti disponibili. Complessivamente, negli anni 2006-2016, l'EMA ha concesso ben 30 CMA prevalentemente a farmaci indicati per il trattamento di gravi patologie debilitanti e malattie rare [19, 20]. Approvata tramite CMA è anche la prima terapia per il trattamento dell'immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), frutto della ricerca italiana. Nonostante l'impegno dei centri di ricerca nazionali e internazionali, vi sono ancora aree terapeutiche caratterizzate da un chiaro *unmet clinical need*. Secondo i dati dell'agenzia regolatoria europea, le *pipeline* farmaceutiche nelle quali si evidenziano i cosiddetti "*white spot*", ovvero condizioni cliniche per le quali non esistono trattamenti efficaci approvati né in sviluppo clinico, sono quelle dell'oncologia, delle malattie infettive e di alcune condizioni psichiatriche [21]. Pertanto, in tale contesto, l'obiettivo comune deve essere quello di rendere i bisogni terapeutici la priorità degli *hub* di ricerca internazionali.

Sebbene non esista una chiara definizione del valore terapeutico aggiunto (*added the-*

therapeutic value, ATV), è possibile definire lo stesso come il valore incrementale, inteso come vantaggio terapeutico, che si associa ad un nuovo farmaco rispetto alla migliore alternativa terapeutica già disponibile, sulla base di *endpoint* significativi di efficacia e sicurezza. Al fine di stabilire l'effettiva presenza di un ATV occorre tenere in considerazione: fattori economici (inclusa l'analisi di costo-efficacia e l'impatto del nuovo farmaco sul *budget* sanitario), sociologici ed etici, come, ad esempio, la prevalenza della patologia o il suo impatto su un particolare sottogruppo di pazienti. La valutazione dell'ATV può essere condotta prima della commercializzazione del farmaco oppure durante la fase di determinazione di prezzo e rimborso. In particolare, nel corso di quest'ultima fase viene condotta un'analisi sanitario-economica, che tiene conto dei costi sanitari diretti e, se rilevanti, dei costi indiretti o sociali. Il farmaco viene, quindi, confrontato con l'alternativa terapeutica che ha più probabilità di essere sostituita e i suoi costi ed effetti incrementali vengono stimati al fine di calcolare il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER). Tale valore, solitamente espresso come costi addizionali per anni di vita addizionali (LY, se il farmaco ha effetti favorevoli sulla longevità) oppure per anni di vita addizionali pesati per la qualità (QALY, se il farmaco influenza la morbilità), è inversamente proporzionale all'efficienza del farmaco. Pertanto, tanto più alto sarà il valore di ICER tanto meno il farmaco sarà efficiente, visto che richiederà costi maggiori per raggiungere benefici in termini di LY o QALY. Anche la nostra agenzia regolatoria valuta periodicamente l'ATV nell'ambito dei processi decisionali di prezzo e rimborso. In particolare, ai fini della decisione di rimborso di un nuovo farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale, la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) di AIFA considera un prodotto di buon costo-efficacia allorché il farmaco si dimostri utile per la prevenzione o il trattamento di una condizione o dei sintomi correlati per i quali non vi sono trattamenti efficaci o per i quali i trattamenti disponibili sono inadeguati o quando il farmaco presenti un miglior rapporto costo-beneficio rispetto ai trattamenti esistenti indicati per la medesima condizione [22]. In accordo a quanto previsto dai nuovi criteri di innovatività, per i soli farmaci oncologici e in mancanza di dati sulla *overall survival* (OS), il valore predittivo di beneficio clinico potrà essere valutato impiegando *endpoint* surrogati come la *progression free survival* (PFS) e la sopravvivenza libera da malattia. Nonostante i limiti di tali *endpoint*, la scelta di questi è talora irrinunciabile nel *setting* oncologico. Sebbene, infatti, la OS sia stato universalmente considerato il *gold standard* nella definizione del beneficio clinico nel *setting* oncologico, in virtù della sua obiettività, rilevanza clinica e facilità di interpretazione, è pur vero che tale interpretazione può essere influenzata dagli effetti delle terapie farmacologiche concomitanti, oltre che richiedere studi clinici di più lunga durata al fine di stimarne significativamente gli effetti. Da tempo, invece, prende sempre più piede l'utilizzo di *endpoint* surrogati, divenuti ormai largamente impiegati anche ai fini dell'autorizzazione di nuovi farmaci in questa specifica area terapeutica [23]. La scelta di AIFA è, dunque, supportata dalle attuali evidenze scientifiche, secondo le quali l'utilizzo di *endpoint* surrogati nel *setting* oncologico rappresenta una valida alternativa ai fini della valutazione dell'ATV. Ultimo aspetto incluso nella valutazione dell'innovatività è la qualità delle prove, stimata tramite il metodo GRADE. Tale criterio, già utilizzato da altre organizzazioni, presenta aspetti importanti, ma anche evidenti criticità. Esso, sviluppato dal *GRADE Working Group*, tiene conto sia della qualità delle prove, definita come "la misura in cui si ritiene che la stima di un effetto sia corretta", che della forza della raccomandazione, definita come "la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili" [24]. Il metodo GRADE è oggi impiegato da numerose organizzazioni, incluse l'Organizzazione Mondiale della Sanità e la *Cochrane Collaboration*. Tale metodo, identificabile come una valutazione sistematica della qualità delle evidenze, tiene conto della qualità metodologica nonché dell'applicabilità e rilevanza dei risultati degli studi presi in considerazione. In particolare, il GRADE prevede una bassa stima metodologica della qualità degli studi, siano essi randomizzati o osservazionali, in caso di presenza di limiti metodologici, mancanza di coerenza fra i risultati per ciascun esito, imprecisione nella stima dei risultati, incertezza nella trasferibilità/applicabilità delle prove ad altre popolazioni di pazienti

o presenza di *publication bias*. Il GRADE provvede, inoltre, a graduare la forza della raccomandazione in 4 livelli: positiva forte, quando è raccomandata una determinata prestazione sanitaria; positiva debole, quando si potrebbe utilizzare una determinata prestazione sanitaria; negativa debole, quando non si dovrebbe utilizzare una determinata prestazione sanitaria; negativa forte, quando non è raccomandato l'utilizzo di una data prestazione sanitaria. La forza della raccomandazione è frutto del bilanciamento fra gli effetti su morbilità e mortalità, qualità della vita, qualità delle prove e costi [25, 26].

Da un punto di vista metodologico, il metodo GRADE è in assoluto una delle più precise e strutturate procedure ad oggi disponibili per la valutazione globale della qualità delle prove. Una delle prime descrizioni del livello delle evidenze fu riportata dalla *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* in un report redatto nel 1979 con lo scopo di sviluppare raccomandazioni sulle procedure sanitarie [27]. Circa dieci anni più tardi, Sackett descriveva ed espandeva i livelli di evidenze [28]. Entrambi i sistemi attribuivano al trial clinico randomizzato (RCT) il più elevato livello di evidenze scientifiche, poiché disegnato in modo da essere quasi o del tutto privo di *bias*, e ai *case report* e *case series* il più basso, poiché caratterizzati da *bias* correlati alla presenza di opinioni ed esperienze degli autori nonché privi di controllo su numerosi fattori di confondimento. Seppur posizionati all'apice della piramide della gerarchia delle evidenze, anche gli RCT, come abbiamo già prima evidenziato, per i rigidi criteri scientifici, etici e metodologici che li contraddistinguono, non sempre forniscono dati clinici che possano essere traslati alla popolazione generale. Difatti, le problematiche intrinseche degli RCT, come quelle relative alla scelta di uno specifico disegno di studio o di un dato *endpoint*, possono inficiare i risultati della ricerca stessa. Sulla base di tali presupposti e in considerazione del crescente numero di farmaci approvati tramite autorizzazioni accelerate, è opinione sempre più condivisa nel mondo accademico e regolatorio che la *real world evidence* (RWE), fondata sui dati provenienti da database, indagini di popolazioni, cartelle cliniche, studi di coorte e registri, rappresenti una fonte complementare agli RCT, in quanto fornisce evidenze di *effectiveness* nella pratica clinica di un nuovo trattamento. In tale contesto, infatti, i dati dalla *real life*, quando adeguatamente analizzati ed interpretati, sono in grado di fornire nuove evidenze sui benefici e sui rischi dei farmaci in ampie popolazioni di pazienti, come quelle escluse dagli RCT (bambini, adolescenti, donne in stato di gravidanza, pazienti geriatrici, pazienti con comorbilità e pazienti sottoposti a politerapie).

Nonostante gli indiscutibili vantaggi degli studi osservazionali, anche questi presentano limiti intrinseci invalicabili, che altro non sono che una diretta conseguenza delle condizioni di reale pratica clinica nelle quali vengono condotti. Lo studio osservazionale, infatti, si caratterizza per una ridotta validità interna e una quasi totale assenza di controllo sulla qualità dei dati raccolti [29, 30].

Considerati, pertanto, i limiti metodologici che affliggono tanto gli RCT quanto gli studi osservazionali, l'utilizzo di scale in grado di definire la qualità metodologica degli stessi è di fondamentale importanza, con tutti i limiti esposti. L'applicazione del metodo GRADE consente, infatti, di identificare la presenza dei più comuni errori sistematici tra due o più gruppi confrontati: *selection bias* (differenze tra le caratteristiche di base dei gruppi comparati), *performance bias* (differenze nel tipo di trattamento/intervento ricevuto), *detection bias* (differenze in relazione alla determinazione dell'esito), *attrition bias* (violazione del protocollo) e, infine, *reporting bias* (differenze tra gli esiti inseriti nel protocollo e quelli riportati nei risultati); in tal modo, è possibile stabilire la validità e l'accettabilità dei dati clinici presentati a supporto della richiesta di innovatività di un nuovo farmaco. Viste le variabili multiple da considerare nell'applicazione del metodo GRADE, è chiaro che un uso corretto e affidabile dello stesso, che sia scevro da potenziali conflitti di interesse, può essere garantito solo quando il GRADE è applicato da un gruppo indipendente e multidisciplinare di esperti dell'area clinica e statistico/metodologica nonché da rappresentanti di pazienti. Inoltre, occorrerebbe sempre tener presente che le raccomandazioni basate sul metodo GRADE, generate per specifiche popolazioni di pazienti e in determinati *setting* terapeutici, quasi mai sono generalizzabili ad altre popolazioni.

Conclusioni

La definizione dell'innovatività secondo i nuovi criteri AIFA segue oggi un nuovo approccio, la cui applicazione richiede competenze multidisciplinari, orientate ai caratteri etici, statistico/metodologici, farmacologici e clinici che ben si correlano alle comuni caratteristiche di una qualsiasi sperimentazione clinica.

Gli ultimi anni della storia della ricerca clinica sono stati segnati dalle più importanti rivoluzioni in ambito farmacologico e, di queste, l'innovazione ne ha rappresentato una delle colonne portanti. L'introduzione dei farmaci innovativi sul mercato farmaceutico internazionale ha apportato un valore significativo per l'intera società, associandosi a netti miglioramenti della salute dell'uomo, prima non raggiungibili.

La definizione dell'innovatività secondo i nuovi criteri AIFA segue oggi un nuovo approccio, la cui applicazione richiede competenze multidisciplinari, orientate ai caratteri etici, statistico/metodologici, farmacologici e clinici che ben si correlano alle comuni caratteristiche di una qualsiasi sperimentazione clinica.

Con il nuovo approccio proposto da AIFA, l'innovazione viene stabilita sulla base di tre importanti variabili: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove. Le prime due definiscono le caratteristiche del farmaco nei suoi aspetti di efficacia, sicurezza, costo e vantaggi clinici. La qualità delle prove, ultimo dei parametri valutati, fornisce, invece, "la misura in cui si ritiene che la stima di un effetto sia corretta". In tale contesto, l'applicazione del metodo GRADE, universalmente riconosciuto come sistema strutturato e trasparente per l'analisi e la sintesi della qualità delle prove scientifiche, consente di evidenziare la presenza di *bias*, quali, ad esempio, la mancanza del mascheramento, la perdita di pazienti al *follow-up*, l'interruzione precoce dello studio, la mancata descrizione di esiti riportati nel protocollo di studio, al fine di pervenire ad una stima della qualità degli studi analizzati.

Con l'applicazione di quanto previsto dall'art. 1, commi 402, 403 e 404 della Legge di Bilancio 2017, lo scorso giugno l'AIFA ha reso disponibili le liste dei farmaci che accedono al Fondo farmaci innovativi non oncologici e oncologici. Fra quelli designati nell'ambito dei farmaci innovativi non oncologici figurano otto farmaci destinati al trattamento dell'HCV, uno per il trattamento della fibrosi cistica e uno per l'ADA-SCID. Tali elenchi sono stati stilati in accordo a quanto disposto dal comma 402, secondo i pareri della CTS, a fronte dell'applicazione dei criteri definiti nella Determinazione AIFA n. 519 del 31 marzo 2017, pubblicata nella Gazzetta ufficiale n. 80 del 5 aprile 2017. Chiaramente, visto il forte impatto e, nello stesso tempo, le criticità che permangono nei nuovi criteri per la definizione dell'innovatività, il lavoro che l'AIFA sta facendo va considerato un *work in progress*, con possibili miglioramenti e superamento di alcune criticità che permangono. Come riportato dall'attuale Direttore Generale di AIFA, Dott. Mario Melazzini, il 2016 è stato un *annus mirabilis* per quel che concerne i progressi in ambito farmacologico; numerose, infatti, sono state le terapie innovative introdotte per il trattamento di malattie ad elevato *unmet medical need* e molte altre, primariamente rappresentate da farmaci biotecnologici e indicate per il trattamento di patologie oncologiche e malattie rare, sono prossime alla commercializzazione. Grazie a tali terapie innovative, l'aspettativa di vita dei pazienti è notevolmente incrementata. Nonostante, dunque, il riconoscimento dei farmaci innovativi sia già stato implementato nel nostro Paese, è chiaro che vi sono ancora aree terapeutiche e popolazioni di pazienti per i quali permangono bisogni terapeutici insoddisfatti; per tale ragione, sarà importante individuare tali aree, implementando così la disponibilità di nuovi farmaci innovativi per il trattamento dei suddetti pazienti.

Rimangono, infine, ancora da definire aspetti pratici altrettanto importanti, primariamente correlati all'accesso e al costo di tali farmaci. Difatti, se da un lato vi è la razionale esigenza di accelerare l'accesso ai nuovi farmaci innovativi, dall'altro occorre attribuire a questi nuovi farmaci un prezzo che sia remunerativo per l'industria ma, al contempo, sostenibile per le casse pubbliche. Queste sono, dunque, le attuali grandi sfide che il nostro Sistema Sanitario Nazionale dovrà affrontare, al fine di garantire a tutti i pazienti le cure più efficaci e sicure possibili.

Bibliografia

- [1] Farmindustria - Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2016. Disponibile al sito: [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-rapporto-sulle-biotecnologie-del-settore-farmaceutico-in-italia-2016/\\$FILE/ey-rapporto-sulle-biotecnologie-del-settore-farmaceutico-in-italia-2016.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-rapporto-sulle-biotecnologie-del-settore-farmaceutico-in-italia-2016/$FILE/ey-rapporto-sulle-biotecnologie-del-settore-farmaceutico-in-italia-2016.pdf) (ultimo accesso 24-07-2017).
- [2] Scavone C, Sportiello L, Berrino L, Rossi F, Capuano A. Biosimilars in the European Union from comparability exercise to real world experience: What we achieved and what we still need to achieve. *Pharmacol Res.* 2017; 119: 265-71.
- [3] Morgan S, Lopert R, Greyson D. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Med.* 2008; 2: e4-7.

- [4] Corbett MS, Webster A, Hawkins R, Woolcott N. Innovative regenerative medicines in the EU: a better future in evidence? *BMC Medicine*. 2017; 15: 49.
- [5] Studi di non inferiorità e di equivalenza: limiti e ambiguità. *Bif XIII N. 3* 2006. Disponibile al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.284398.1154013794703c04f.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [6] Ujeyl M, Schlegel C, Walter S, Gundert-Remy U. New Drugs: Evidence Relating to Their Therapeutic Value After Introduction to the Market. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012; 109: 117-23.
- [7] Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. *BMC Health Services Research*. 2016; 16: 299.
- [8] Leyens L, Brand A. Early Patient Access to Medicines: Health Technology Assessment Bodies Need to Catch Up with New Marketing Authorization Methods. *Public Health Genomics*. 2016; 19: 187-91.
- [9] AIFA - Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci. Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per la integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità (documento approvato dalla CTS il 10 luglio 2007). Disponibile al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf (ultimo accesso 24-07-2017).
- [10] AIFA - Criteri per la valutazione dell'innovatività. Disponibile al sito: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Allegato_1_1.pdf (ultimo accesso 24-07-2017).
- [11] Food and Drug Administration Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics. 2014. Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf> (ultimo accesso 24-07-2017).
- [12] Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R. Geneva: World Health Organization; 2013. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Disponibile al sito: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf (ultimo accesso 24-07-2017).
- [13] Bhatt A. Assessing unmet medical need in India: A regulatory riddle? *Perspectives in Clinical Research*. 2015; 6: 1-3.
- [14] Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 27: 804-812.
- [15] European Medicine Agency. Glossary: conditional marketing authorization. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=C (ultimo accesso: 01-08-2017).
- [16] Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Disponibile al sito: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_en.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [17] European Medicine Agency. New treatment for patients with soft tissue sarcoma - Lartruvo recommended for conditional approval. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/09/news_detail_002602.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [18] European Medicine Agency. New treatment for patients with multiple myeloma - Darzalex recommended for conditional approval. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002503.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [19] Conditional Marketing Authorisation - How early access to medicines has helped patients from 2006 to 2016. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/01/WC500219993.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [20] Corbett MS, Webster A, Hawkins R, Woolcott N. Innovative regenerative medicines in the EU: a better future in evidence? *BMC Medicine*. 2017; 15: 49.
- [21] Papaluca M, Greco M, Tognana E, Ehmann F, Saint-Raymond A. White spots in pharmaceutical pipelines-EMA identifies potential areas of unmet medical needs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8: 353-60.
- [22] Directorate General for Internal Policies Policy Department a: Economic and Scientific Policy - Towards a Harmonised EU Assessment of the Added Therapeutic Value of Medicines. Disponibile al sito: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOL_STU\(2015\)542219_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOL_STU(2015)542219_EN.pdf) (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [23] Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre MÈ, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Current Oncology*. 2015; 22: e148-e156.
- [24] GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2004; 328: 1490.
- [25] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336: 995-8.
- [26] Brugnolli A, Cavada L, Saiani L. Il sistema GRADE. *ASSIST INFERM RIC* 2014; 33: 219-226. Disponibile al sito: https://iris.univr.it/retrieve/handle/11562/866575/7552/istema_gradeAIR%202014.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [27] The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J*. 1979; 121: 1193-254.
- [28] Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*. 1989; 95: 2S-4S.
- [29] Carlson MDA, Morrison RS. Study Design, Precision, and Validity in Observational Studies. *Journal of Palliative Medicine*. 2009; 12: 77-82.
- [30] Alexander T. Cohen, Shinya Goto, Karen Schreiber, Christian Torp-Pedersen; Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? *Eur Heart J*. 2015; 17: (Suppl.) D2-D8.