



Questo documento è stato redatto da [REDACTED]  
[REDACTED] con l'intento di offrire un contributo tecnico-scientifico alla consultazione sui nuovi criteri di innovatività terapeutica proposti da AIFA.

Inoltre, include il contributo [REDACTED] per dare maggiore valore alla prospettiva del paziente nelle valutazioni di innovatività terapeutica.

Le osservazioni e le proposte presentate nel documento mirano a supportare l'Agenzia nel rafforzare ulteriormente il rigore metodologico, la trasparenza e l'efficacia operativa del processo di valutazione dei farmaci innovativi. La riflessione proposta deriva da un'analisi approfondita delle criticità e delle potenzialità dei nuovi criteri, con l'obiettivo di promuovere un equilibrio tra innovazione clinica, solidità delle evidenze e sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale.





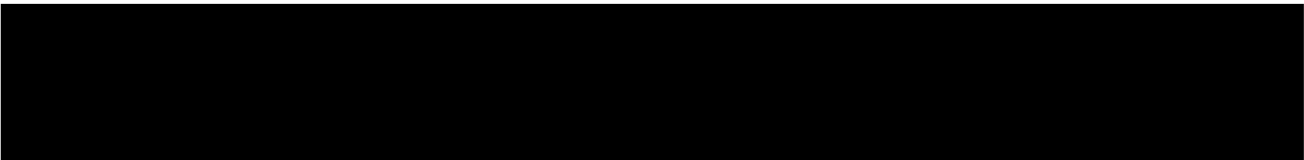
## 1- TEMPISTICA DELLA CONSULTAZIONE PUBBLICA AIFA

Si segnala una criticità metodologica riguardo ai tempi scelti da AIFA per la consultazione pubblica sui nuovi criteri di innovatività terapeutica. Infatti, il periodo di consultazione, che dura solo 10 giorni (dal 12 al 22 marzo 2025), sembra davvero troppo breve per permettere una partecipazione significativa da parte di tutti gli interessati, compresi cittadini e associazioni di pazienti. Un lasso di tempo così limitato potrebbe compromettere il coinvolgimento democratico e inclusivo nelle decisioni che sono cruciali per la sanità pubblica.

Per fare un confronto, è interessante notare che altre agenzie europee e organismi regolatori tendono a prevedere tempi più adeguati e strutturati per le loro consultazioni pubbliche. Ad esempio:

- L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) adotta periodi di consultazione pubblica che variano tipicamente tra 4 e 12 settimane, a seconda della complessità del tema trattato (<https://www.ema.europa.eu/en/news-events/open-consultations>).
- La Commissione Europea, in particolare per le consultazioni su regolamenti e direttive sanitarie, garantisce periodi di almeno 4 settimane, spesso prorogabili in base alle necessità e alla complessità del tema ([https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives\\_it](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives_it)).
- Anche il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel Regno Unito solitamente offre periodi di consultazione pubblica di almeno 4-6 settimane per garantire un coinvolgimento adeguato degli stakeholder (<https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/the-validation-process-for-draft-guidelines-and-dealing-with-stakeholder-comments>).

*Si auspica quindi che nelle future consultazioni pubbliche AIFA possa allineare i tempi concessi agli standard europei, assicurando così una partecipazione più efficace.*

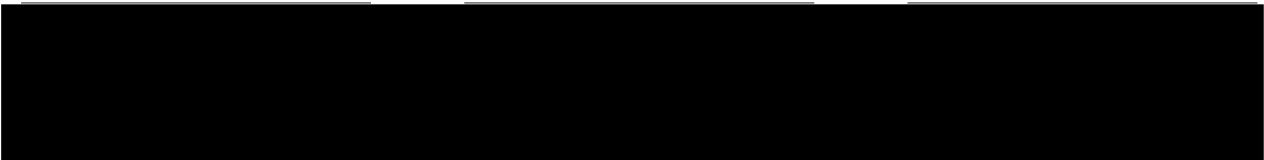




## 2- TERMINE "INNOVATIVITÀ" NEI NUOVI CRITERI AIFA

L'uso del termine «innovatività» nei nuovi criteri AIFA solleva alcune questioni e potrebbe risultare fuorviante. Anche se il *framework* si concentra principalmente sull'allocazione delle risorse finanziarie (Fondo Farmaci Innovativi), il termine fa pensare a una valutazione assoluta e complessiva del grado di innovazione terapeutica, il che non è del tutto corretto. Infatti, il sistema AIFA si dedica soprattutto al finanziamento selettivo di medicinali che offrono un significativo beneficio clinico aggiunto in specifiche condizioni epidemiologiche e cliniche, senza una vera connessione con il concetto più ampio e intuitivo di «innovazione». Questa differenza può portare a malintesi, specialmente in un settore come quello farmaceutico, dove il termine è già molto inflazionato e spesso usato in modo improprio. Le principali agenzie internazionali di HTA, al contrario, tendono a utilizzare definizioni più chiare e trasparenti, facendo riferimento esplicitamente al concetto di «beneficio clinico aggiunto» (*added clinical benefit*) rispetto ai trattamenti già esistenti.

*Per garantire chiarezza e trasparenza nei confronti degli stakeholder e dei cittadini, sarebbe utile adottare denominazioni che rispecchino meglio l'obiettivo reale del framework proposto da AIFA, come ad esempio: "Medicinali a Priorità Terapeutica" o "Medicinali con Accesso Prioritario". Queste definizioni sarebbero più in linea con la vera finalità del sistema, contribuendo a ridurre i malintesi sulla reale natura innovativa dei medicinali selezionati.*

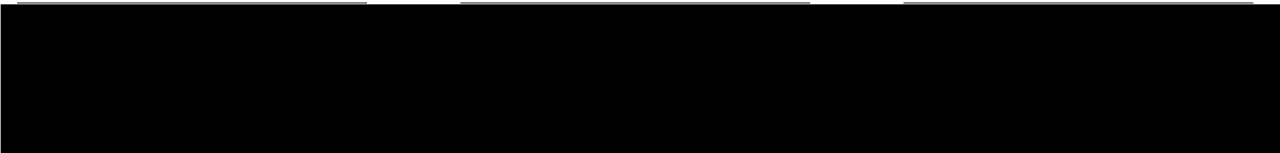




### 3- AMBITO DI APPLICAZIONE

I criteri AIFA per l'innovatività del 2017 consideravano ammissibile l'innovatività terapeutica per tutte le patologie gravi, quelle potenzialmente mortali, che portano a ospedalizzazioni ripetute, causano disabilità significative o un notevole peggioramento della qualità della vita. Tuttavia, i nuovi criteri restringono la valutazione dell'innovatività terapeutica solo alle patologie con prevalenza "medio-bassa", escludendo esplicitamente quelle ad alta prevalenza come l'ipertensione, l'artrosi, l'iperlipidemia, la broncopatia cronica ostruttiva, il diabete mellito e le demenze. La motivazione dietro questa esclusione si basa su una logica di economia sanitaria: *«per queste indicazioni terapeutiche non è necessario prevedere un incentivo per l'accesso al medicinale tramite le risorse del Fondo Farmaci Innovativi, poiché l'elevato numero di pazienti potenzialmente eleggibili assicura già un riconoscimento adeguato del valore terapeutico del medicinale»*. In altre parole, si presume che nelle patologie ad alta prevalenza il mercato sia così ampio da garantire un ritorno economico sufficiente per le aziende farmaceutiche. Tuttavia, questa scelta potrebbe ostacolare lo sviluppo di terapie innovative proprio nelle aree terapeutiche più comuni, come il diabete o le malattie cardiovascolari. Una minore incentivazione economica potrebbe infatti dissuadere le aziende dall'investire in nuove soluzioni terapeutiche per le malattie più diffuse, rallentando così l'innovazione clinica. Inoltre, è importante sottolineare quanto sia fondamentale il concetto di "medio-basso impatto epidemiologico", che viene definito in modo piuttosto vago e senza riferimenti quantitativi chiari, come ad esempio il numero di casi per 100.000 abitanti o altri indicatori epidemiologici specifici. Questa mancanza di chiarezza può portare a interpretazioni soggettive, creando disomogeneità nella valutazione dei prodotti medicinali e possibili controversie tra le aziende farmaceutiche e l'AIFA. Infine, si aumenta il rischio di discrezionalità e complessità burocratica, con le aziende farmaceutiche che potrebbero trovarsi ad affrontare una maggiore incertezza amministrativa, avendo difficoltà a capire in anticipo se una certa patologia possa essere considerata di prevalenza medio-bassa. Inoltre, potrebbe sorgere una disparità nell'accesso alle terapie innovative, privilegiando i pazienti con malattie rare o meno comuni rispetto a quelli affetti da patologie più diffuse, anche se queste ultime hanno un impatto sanitario e sociale significativo. Attualmente, i farmaci riconosciuti come innovativi accedono rapidamente ai Prontuari Terapeutici Regionali (PTR), garantendo ai pazienti un accesso tempestivo alle nuove terapie. Tuttavia, i nuovi criteri AIFA escludono automaticamente i farmaci per malattie ad alta prevalenza dal riconoscimento di innovatività, privandoli di questo percorso preferenziale. Questa restrizione crea una disparità di accesso, penalizzando pazienti con patologie ad alta diffusione (es. diabete, BPCO, scompenso cardiaco), che potrebbero trarre beneficio da nuove terapie ma vedrebbero allungati i tempi di disponibilità nei PTR.

*Per affrontare queste problematiche, si propone di adottare alcune misure correttive:*

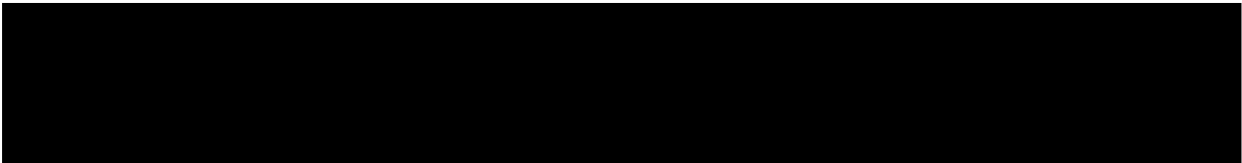
- *Chiarire in modo preciso e quantitativo cosa si intende per prevalenza medio-bassa, stabilendo soglie specifiche per la prevalenza o l'incidenza.*
  - *Introdurre una procedura di revisione periodica delle malattie escluse, consentendo aggiornamenti in base all'evoluzione delle conoscenze scientifiche ed epidemiologiche.*
  - *Esplicitare se il criterio della prevalenza "medio-bassa" sia da applicare allo specifico sottogruppo di pazienti oggetto di valutazione o se per le malattie ad alta prevalenza il requisito dell'innovatività in toto.*
  - *Prevedere un meccanismo flessibile di valutazione che permetta, in casi eccezionali, di riconoscere l'innovatività anche per farmaci destinati a malattie ad alta prevalenza, se questi portano a miglioramenti significativi dal punto di vista clinico, organizzativo o qualitativo.*
  - *Stabilire criteri oggettivi specifici per le situazioni in cui l'innovazione terapeutica in malattie comuni comporti una riduzione significativa dei costi per il sistema sanitario (come la diminuzione delle ospedalizzazioni, delle complicanze o della disabilità), riconoscendo così un beneficio complessivo a livello di SSN maggiore rispetto al solo criterio epidemiologico.*
- 



#### 4- BISOGNO TERAPEUTICO

I nuovi criteri AIFA mantengono la struttura del precedente sistema di innovatività, classificando sempre il Bisogno Terapeutico in cinque livelli. La differenza significativa è che nei nuovi criteri viene dettagliata ulteriormente la classificazione delle opzioni terapeutiche disponibili (precedente linea di trattamento, medicinali sovrapponibili, confronto clinico autorizzativo, *best standard of care*). Nonostante la sostanziale continuità, emergono nuove implicazioni legate soprattutto al modo più dettagliato in cui il nuovo documento affronta questo criterio. La nuova classificazione introduce maggiore dettaglio nel valutare la rilevanza clinica e la qualità della sicurezza delle terapie alternative. Questo implica potenziali difficoltà interpretative nella distinzione fra "Importante", "Moderato" e "Scarso", a causa della complessità nella valutazione di *endpoint* clinici considerati "validati" o meno per ogni singola patologia. La definizione di "profilo di sicurezza insoddisfacente", "incerto" o "non del tutto soddisfacente" lascia ampio spazio interpretativo. Ciò può generare incoerenze o disomogeneità tra valutazioni diverse o casi clinici simili, soprattutto quando il profilo di sicurezza può essere interpretato diversamente tra clinici e autorità regolatorie. Anche la classificazione dettagliata che include "precedenti linee di trattamento" può creare confusione nella definizione del reale "*place in therapy*" del nuovo farmaco. Potrebbe risultare difficile definire chiaramente quando un trattamento costituisca una "precedente linea di trattamento" e quali criteri adottare per valutarne l'efficacia in rapporto al nuovo medicinale.

*Per rispondere a queste criticità sarebbe opportuno:*

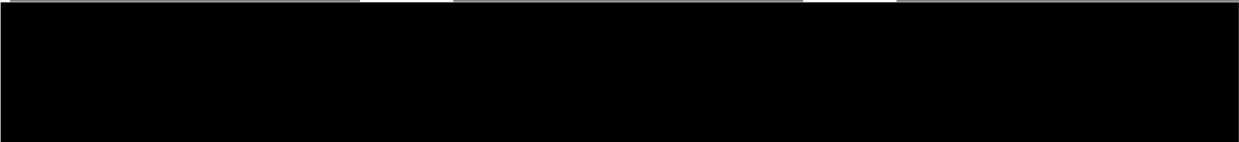
- *Una standardizzazione della metodologia valutativa. stabilire protocolli espliciti e rigorosi per valutare l'efficacia clinica e il profilo di sicurezza delle terapie esistenti. Predisporre una checklist operativa che definisca chiaramente criteri e scale oggettive per valutare l'impatto clinico e la sicurezza delle alternative terapeutiche. Creare scale standardizzate (ad esempio, una scala graduata validata) per definire cosa significhi esattamente un "profilo di sicurezza insoddisfacente" (es. basato su numero e gravità degli effetti avversi riportati, tasso di ospedalizzazioni legate a eventi avversi).*
  - *Definizione chiara e operativa della "precedente linea di trattamento": chiarire esplicitamente con esempi concreti quali trattamenti si configurano come precedenti linee terapeutiche e quali caratteristiche devono avere per essere considerati rilevanti nella valutazione del Bisogno Terapeutico. Inserire nel documento tecnico allegato un elenco esemplificativo di criteri pratici (ad es. durata minima del trattamento precedente, risposta clinica necessaria per definire una terapia come "precedente linea di trattamento", ecc.).*
  - *Esplicitare se e come gli endpoint considerati in sede di valutazione dell'innovatività si alienano a quelli considerati in un eventuale JCA in corso.*
- 



## 5- VANTAGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO

Il criterio del Vantaggio Terapeutico Aggiunto è uno degli elementi chiave quando si parla di valutare l'innovatività, poiché determina in modo concreto quanto beneficio clinico si ottiene rispetto alle opzioni già disponibili. Nei nuovi criteri, la definizione è simile, ma con alcune migliorie: si usa il termine Vantaggio invece di Valore. I nuovi criteri, invece, richiedono esplicitamente un confronto diretto o indiretto, statistico, con le alternative disponibili e sottolineano l'importanza di avere *endpoint* primari e secondari congruenti nella sperimentazione clinica di riferimento. La classificazione in livelli rimane quasi la stessa, ma i nuovi criteri pongono maggiore attenzione sulla qualità della vita (comprese anche le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative per le malattie rare e ultra-rare). Anche se i nuovi criteri chiariscono l'importanza di *endpoint* clinici rilevanti e validati, c'è ancora un margine di discrezionalità nella valutazione della loro congruità e rilevanza. Questa soggettività può portare a decisioni che risultano incoerenti o disomogenee tra diverse valutazioni.

*Per mitigare tale discrezionalità si propone di:*

- *Fornire linee guida metodologiche precise per identificare chiaramente cosa significhi un miglioramento clinicamente rilevante rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. Definire quantitativamente, ove possibile, una soglia minima di rilevanza clinica (es. percentuale minima di miglioramento degli outcome clinici rilevanti) per ciascun livello del vantaggio terapeutico. Tali linee metodologiche sono particolarmente necessarie dato il focus, al momento posto, alle patologie a prevalenza "medio-basso" per le quali l'identificazione univoca di una soglia di miglioramento può essere particolarmente difficile (si consideri il caso delle malattie rare in assenza di opzioni terapeutiche).*
  - *Esplicitare chiaramente nei criteri AIFA che i PRO validati (qualità di vita, dolore, sintomi percepiti, capacità quotidiane) possono essere considerati outcome clinicamente rilevanti nella valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto. Richiedere che i risultati PRO siano accompagnati da analisi dettagliate sulla rilevanza clinica (Minimally Important Difference - MID) e sulla robustezza metodologica dello strumento adottato (reliability, validity, responsiveness).*
  - *Chiarire in maniera metodologicamente rigorosa come condurre e interpretare le comparazioni indirette, riducendo al minimo il rischio di bias. Vedere qui anche il nostro commento al paragrafo sulla Qualità delle Prove e il paragrafo della Combinazione tra Vantaggio Terapeutico Aggiunto e Qualità delle Prove.*
- 



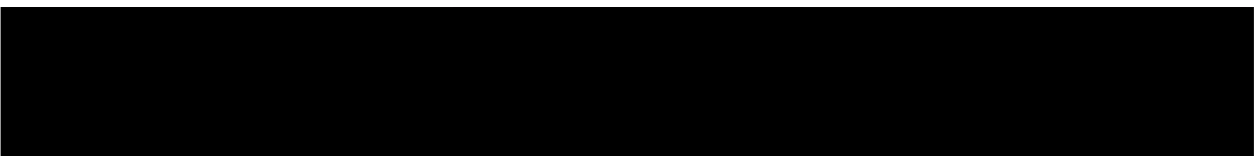
## 6- QUALITÀ DELLE PROVE

Entrambe le versioni (precedenti e nuovi criteri) fanno uso del metodo GRADE, ma i nuovi criteri chiariscono meglio il ruolo dei confronti diretti e indiretti. In particolare, AIFA sottolinea che: a) gli studi randomizzati controllati (RCT) rappresentano la base più solida per valutare l'innovatività; b) le comparazioni indirette sono accettabili solo quando non è possibile realizzare studi con confronto diretto; c) le comparazioni indirette ancorate possono essere considerate equivalenti agli studi randomizzati solo se condotte con metodologie rigorose approvate dalla CSE. d) le metanalisi di rete e le comparazioni indirette non ancorate sono valutate allo stesso livello degli studi osservazionali. Le comparazioni indirette ancorate sono tecniche statistiche avanzate che utilizzano un comparatore comune presente in due studi distinti (come il placebo). L'efficacia di un farmaco A rispetto a un farmaco B può quindi essere stimata indirettamente attraverso un terzo trattamento comune (C), a condizione che la metodologia sia rigorosa. Secondo i nuovi criteri AIFA, le comparazioni indirette ancorate possono essere equiparate agli studi randomizzati solo quando non è possibile effettuare un confronto diretto o quando le metodologie utilizzate siano particolarmente solide e approvate dalla CSE. In generale, il metodo GRADE assegna una qualità iniziale inferiore alle comparazioni indirette rispetto agli RCT, poiché queste introducono elementi di incertezza (come *bias* di selezione, eterogeneità degli studi e inconsistenza degli effetti terapeutici), a meno che non siano condotte con un'attenzione metodologica estrema.

Le criticità di questa impostazione sono che le comparazioni indirette, anche se ben ancorate, non possono mai sostituire completamente gli RCT a causa delle loro limitazioni metodologiche. Considerare queste comparazioni equivalenti agli RCT può comportare il rischio di attribuire innovatività a medicinali che non hanno solide evidenze provenienti da studi diretti. Questa interpretazione potrebbe portare all'approvazione di medicinali basati su dati di qualità inferiore rispetto a quelli derivanti da RCT. Le comparazioni indirette ancorate sono accettate come equivalenti agli studi randomizzati solo quando non è possibile condurre studi comparativi diretti. L'approccio è supportato dalle linee guida metodologiche dell'*Health Technology Assessment* (HTA) per la sintesi quantitativa delle evidenze, che considerano le comparazioni indirette ancorate preferibili poiché mantengono il principio della randomizzazione all'interno degli studi. Per garantire la validità di queste comparazioni, è fondamentale rispettare rigorosamente il principio di *exchangeability*, che include: similarità (gli studi devono essere comparabili riguardo ai fattori che modificano l'effetto); omogeneità (l'effetto del trattamento non deve variare significativamente tra gli studi); consistenza (le stime degli effetti terapeutici ottenute tramite percorsi diretti e indiretti devono coincidere). Se una di queste condizioni non viene rispettata, i risultati delle comparazioni indirette diventano meno affidabili. L'approccio di AIFA sembra allinearsi con le linee guida HTAR dell'UE, secondo cui solo le comparazioni indirette ancorate preservano la randomizzazione e sono accettabili per il *Joint Clinical Assessment* (JCA). Di conseguenza, l'equivalenza tra comparazioni indirette ancorate e studi randomizzati è giustificata solo se si rispettano rigorosamente le condizioni di *exchangeability*; altrimenti, la solidità metodologica risulta inferiore rispetto agli RCT.

*Per garantire trasparenza e qualità nelle valutazioni, si propone di:*

- *Definire in modo preciso i criteri metodologici che permettono di considerare una comparazione indiretta allo stesso livello di uno studio randomizzato controllato (RCT).*
- *Richiedere verifiche metodologiche indipendenti per valutare la robustezza di queste analisi prima di accettarle come equivalenti agli RCT.*
- *Mantenere una netta distinzione tra i livelli di evidenza forniti dagli RCT diretti e le comparazioni indirette, per evitare di compromettere la qualità complessiva delle prove accettate.*





## 7- COMBINAZIONE TRA VANTAGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO E QUALITÀ DELLE PROVE

La Qualità delle Prove determina quanto siano solide, affidabili e generalizzabili le evidenze a sostegno della richiesta di innovatività, mentre il Vantaggio Terapeutico Aggiunto invece quanto sia significativo il beneficio clinico del nuovo medicinale rispetto alle opzioni terapeutiche già disponibili.

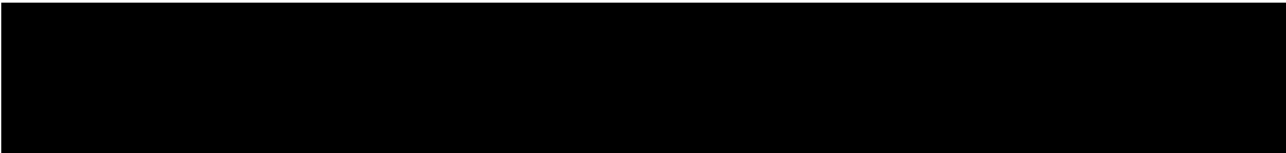
Secondo i nuovi criteri AIFA, l'innovatività terapeutica viene riconosciuta solo se il Bisogno terapeutico è almeno di livello "Importante", il Vantaggio terapeutico aggiunto è almeno "Moderato" e la Qualità delle Prove è almeno "Moderata". Questo significa che, anche se un medicinale dimostra un chiaro Vantaggio Terapeutico Aggiunto ("Importante" o "Massimo"), l'innovatività potrebbe essere negata se la Qualità delle Prove è considerata troppo bassa (inferiore a Moderata). D'altra parte, anche un medicinale con una qualità metodologica elevata (Alta) potrebbe non essere visto come innovativo se non offre un beneficio clinico significativo (Vantaggio Terapeutico "Scarso" o "Assente").

Per le malattie rare e ultra-rare, è prevista una maggiore flessibilità, permettendo una Qualità delle Prove anche "Bassa" o "Molto bassa", purché ci siano forti evidenze di un beneficio terapeutico aggiunto, data la difficoltà di condurre studi rigorosi in queste aree terapeutiche.


In sintesi, per valutare l'innovatività terapeutica, è fondamentale trovare un equilibrio tra la Qualità delle Prove e il Vantaggio Terapeutico Aggiunto: un buon vantaggio clinico deve essere supportato da evidenze solide (o almeno moderatamente robuste). Un alto vantaggio terapeutico non può compensare una bassa qualità metodologica, e viceversa. Questo approccio integrato, secondo AIFA, garantisce che i farmaci considerati innovativi possano realmente offrire benefici significativi ai pazienti, con un livello adeguato di certezza scientifica, ottimizzando così l'uso delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale.

La valutazione integrata dei due criteri menzionati può presentare diverse criticità interpretative: a) Ambiguità interpretativa nel bilanciamento tra i criteri. Non è chiaro quanto debba pesare ciascun criterio nella decisione finale. Ad esempio, non è specificato se un elevato Vantaggio Terapeutico possa compensare una Qualità delle Prove moderata (o viceversa) con il rischio di valutazioni disomogenee, discrezionalità e incoerenza nelle decisioni della CSE; b) Potenziale sopravvalutazione del Vantaggio Terapeutico in presenza di qualità metodologica limitata. Studi clinici con limiti metodologici (come piccoli campioni, assenza di randomizzazione diretta, *follow-up* brevi) potrebbero sovrastimare i benefici clinici con il rischio di riconoscimento di innovatività basato su evidenze deboli, causando instabilità decisionale e necessità di frequenti rivalutazioni; c) Difficoltà di valutazione delle prove indirette. L'equiparazione di comparazioni indirette ancorate agli RCT richiede un'alta competenza metodologica. Ci sono rischi di sottovalutazione della qualità effettiva delle evidenze e utilizzo improprio di comparazioni indirette, con conseguente abbassamento della solidità complessiva delle prove accettate e, d) Maggiore incertezza nelle decisioni economico-sanitarie con l'eventuale riconoscimento di farmaci innovativi basato su qualità metodologica moderata potrebbe portare a maggiori costi e incertezze nella gestione economica del Fondo Farmaci Innovativi con il rischio di impiego subottimale delle risorse sanitarie disponibili.

*Per affrontare queste problematiche interpretative, si propongono alcune misure pratiche e metodologiche:*

- *Chiarire il bilanciamento tra i due criteri: introdurre una griglia o uno schema decisionale chiaro che definisca esattamente quali combinazioni di qualità delle prove e vantaggio terapeutico portino automaticamente al riconoscimento dell'innovatività. È fondamentale rendere trasparenti i pesi assegnati ai vari livelli di evidenza per evitare interpretazioni soggettive.*
  - *Stabilire criteri metodologici minimi rigorosi per le comparazioni indirette: definire in modo chiaro i requisiti metodologici minimi (come la validità del comparatore e una verifica rigorosa della coerenza e omogeneità tra gli studi) affinché le comparazioni indirette possano essere equiparate agli RCT. È importante introdurre l'obbligo di revisioni indipendenti esterne (peer review) delle analisi indirette prima dell'approvazione finale da parte di AIFA.*
  - *Sfruttare e potenziare le procedure di monitoraggio già esistenti: è fondamentale rafforzare ulteriormente l'uso dei registri di monitoraggio AIFA già previsti, assicurando che l'analisi e la rivalutazione periodica del profilo beneficio/rischio dei farmaci approvati avvengano in modo tempestivo, basandosi su evidenze di qualità moderata. Inoltre, è importante integrare i dati provenienti da real-world evidence nelle revisioni periodiche già programmate, per confermare o, se necessario, aggiornare lo stato di innovatività terapeutica con una solida base scientifica.*
- 



- 
- *Favorire il rafforzamento e l'aggiornamento costante delle competenze metodologiche della CSE è fondamentale. È importante proporre iniziative regolari per l'aggiornamento metodologico, incentrate sulle ultime evoluzioni del metodo GRADE, sulle tecniche avanzate di analisi statistica e sulle migliori pratiche internazionali nella valutazione delle evidenze scientifiche. Inoltre, è essenziale supportare la CSE con linee guida interne aggiornate e dettagliate, per garantire un'applicazione coerente, uniforme e trasparente dei criteri di innovatività terapeutica. Infine, incoraggiare momenti di confronto periodico con esperti nazionali e internazionali nell'ambito della valutazione dei farmaci innovativi.*

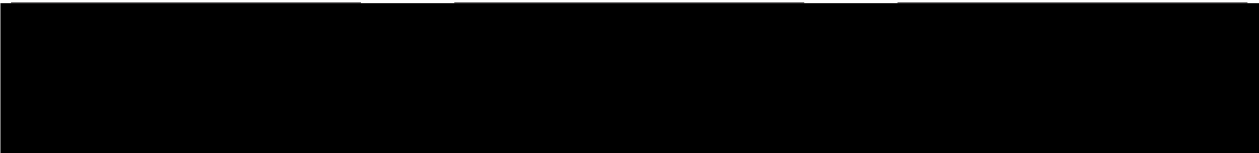




## 8- MONITORAGGIO

AIFA affianca il monitoraggio tramite i registri AIFA al riconoscimento dell'innovatività. Tuttavia, i registri AIFA servono prevalentemente a controlli di appropriatezza prescrittiva e gestione del *budget* farmaceutico (anche tramite l'implementazione dei *managed entry agreement: patient- e population-level*), mentre il *Real-World Evidence* (RWE) sono uno strumento più ampio che valida l'efficacia e sicurezza del farmaco in contesti di pratica clinica reale. I registri AIFA monitorano la prescrizione dei medicinali, verificando se l'uso rientra nei criteri di rimborsabilità definiti, controllano l'impatto economico dei farmaci innovativi attraverso il Fondo Farmaci Innovativi e regolano l'accesso ai trattamenti in base ai criteri di eleggibilità stabiliti da AIFA. Essi sono senza dubbio strumenti preziosi per raccogliere dati *real-world*, ma presentano anche alcune limitazioni metodologiche che possono compromettere il loro valore scientifico se usati da soli per confermare i benefici dei farmaci innovativi. Le principali criticità dei registri AIFA attuali includono: la mancanza di un disegno sperimentale rigoroso (non si tratta di studi osservazionali ben strutturati); l'assenza di protocolli di ricerca dettagliati che definiscano chiaramente obiettivi, analisi statistiche e risultati attesi; e una capacità analitica e statistica limitata dei dati raccolti, che spesso non sono orientati verso evidenze scientifiche conclusive, ma si concentrano solo sulla raccolta di dati per scopi amministrativi o gestionali.

*Per garantire che il riconoscimento dell'innovatività sia più robusto e basato su dati reali, si propone di avere:*

- *Integrazione con studi osservazionali robusti. Chiedere alle aziende farmaceutiche, soprattutto per i farmaci innovativi con prove di qualità moderata e inferiore, di affiancare ai registri AIFA studi osservazionali ben strutturati, con protocolli chiari, analisi statistiche definite e un adeguato periodo di follow-up.*
  - *Coordinamento con le specifiche obbligazioni regolatorie (EMA Specific Obligations). Utilizzare le obbligazioni specifiche stabilite dall'EMA per i farmaci autorizzati con Conditional Marketing Authorisation come guida per definire i requisiti metodologici e le tempistiche degli studi associati ai registri, in modo da ottenere dati più solidi e affidabili.*
  - *Definizione di linee guida metodologiche AIFA. Sviluppare linee guida dettagliate per le aziende farmaceutiche che stabiliscano requisiti minimi metodologici per studi osservazionali e analisi real-world, chiarendo quali disegni di studio sono accettabili, quali metodi statistici utilizzare e come identificare chiaramente gli endpoint clinici rilevanti.*
  - *Rafforzamento della collaborazione tra AIFA e aziende farmaceutiche. Stabilire procedure trasparenti per l'analisi periodica congiunta dei dati provenienti dai registri AIFA e dagli studi osservazionali integrativi, per garantire un aggiornamento tempestivo e metodologicamente solido dello stato di innovatività.*
  - *Chiarimento dell'impatto concreto dei risultati del monitoraggio. Definire chiaramente tempistiche predefinite (ad esempio, dopo 36 mesi, che corrispondono alla durata massima dello stato di innovatività) per una revisione obbligatoria basata sui risultati del monitoraggio.*
- 



## 9- AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESISTENTI (LISTA AWARE OMS)

La gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti (MDR) rappresenta una delle novità più rilevanti nei nuovi criteri di innovatività AIFA (2024). L'approccio adottato si ispira alla lista AWaRe (*Access, Watch, Reserve*) dell'OMS, che classifica gli antibiotici in base al rischio di resistenza e alla necessità di un uso controllato. AIFA ha distinto gli antinfettivi *Reserve*, che sono fondamentali per il trattamento di infezioni da germi multiresistenti, prevedendo un accesso specifico ai fondi per farmaci innovativi. Questa scelta mira a incentivare lo sviluppo di nuovi antibiotici, spesso meno remunerativi per le aziende farmaceutiche, ma cruciali per la salute pubblica. Gli antibiotici in lista AWaRe-Reserve possono accedere a cento milioni di euro annui dal Fondo Farmaci Innovativi fino alla scadenza della copertura brevettuale o del periodo di protezione normativa dei dati. Questo meccanismo garantisce copertura economica e accesso immediato senza impattare sui tetti di spesa farmaceutica. Il monitoraggio delle dispensazioni tramite registri AIFA assicura un uso appropriato di questi farmaci critici, limitandone l'utilizzo ai soli casi realmente necessari. Questa strategia evita prescrizioni inappropriate e sviluppo di ulteriori resistenze. La strategia di AIFA, basata sull'incentivazione economica per gli antibiotici di categoria "Reserve" della lista AWaRe dell'OMS, deve essere valutata nel contesto più ampio dei modelli di incentivazione "Push" e "Pull" adottati a livello globale per stimolare la R&D in antibiotici. La proposta di AIFA segue un modello ibrido ma più vicino ai modelli "Pull", in quanto prevede un fondo dedicato (100 milioni di euro annui) per garantire il rimborso degli antibiotici "Reserve" e il monitoraggio rigoroso tramite registri AIFA. Tuttavia, non risolve le barriere economiche strutturali che scoraggiano l'industria dallo sviluppo di nuovi antibiotici.

*Per superare le attuali criticità, si propone un modello integrato (approccio ONE HEALTH) che preveda:*

- *Per gli antinfettivi Reserve: revisione periodica basata su dati di utilizzo e resistenza antimicrobica. La revisione dovrebbe essere effettuata da un comitato multidisciplinare AIFA-ISS, che valuti l'adeguatezza del loro impiego nel SSN.*
  - *Creazione di un Fondo antibiotici a modello subscription: il budget annuale per antibiotici "Reserve" dovrebbe essere dinamico e regolato in base all'andamento delle resistenze batteriche e alla disponibilità di nuove alternative terapeutiche. Introduzione di un modello di pagamento Netflix-style per garantire l'accesso agli antinfettivi indipendentemente dal volume di prescrizione.*
  - *Inclusione di antibiotici fuori brevetto se dimostrano nuova efficacia: consentire l'accesso al Fondo Farmaci Innovativi anche per antibiotici già esistenti, se dimostrano nuove evidenze di efficacia contro patogeni multiresistenti. Incentivare studi di riposizionamento e combinazioni terapeutiche con un programma di finanziamento specifico per antibiotici off-patent.*
  - *Rafforzamento del monitoraggio con RWE e Registri Clinici: integrare i dati dei registri AIFA con studi basati su RWE per verificare l'impatto clinico degli "Reserve". Creare un database centralizzato che combini dati di resistenza, utilizzo clinico e outcome dei pazienti trattati con questi farmaci.*
- 