



# EXPLORARE

Rare Disease  
Access Deepdive

2.0

## RARE DISEASE ACCESS DEEP DIVE & PROPOSALS

APRILE 2024

# RARE DISEASE ACCESS DEEP DIVE & PROPOSALS

APRILE  
2024

## **Autori (in ordine alfabetico)**

*Pier Luigi Canonico  
Claudio Jommi  
Chiara Lucchetti  
Fulvio Luccini  
Andrea Marcellusi*

## **Per la costruzione e redazione del Report hanno collaborato (in ordine alfabetico)**

*Andrea Aiello  
Marzia Bonfanti  
Daniela Cazzato  
Melissa Guardigni  
Giulio Guarnotta*

## **Si ringraziano inoltre**

*Giulia Bravo, Francesca Caprari, Cristina Conti, Francesco Damele, Francesca Decannas, Alessandro Divito, Laura Fioravanti, Nicolò Franchi, Chiara Lamesta, Stefano Losi, Pier Paolo Mangia, Nicoletta Martone, Altea Pascoli, Raffaele Petti, Tomaso Piaggio, Chiara Roni, Andrea Serra, Cristina Teruzzi, Antonia Tricarico*

<b>1 • PREFERAZIONE</b> .....	<b>2</b>
<b>2 • ACRONIMI E ABBREVIAZIONI</b> .....	<b>3</b>
<b>3 • EXECUTIVE SUMMARY</b> .....	<b>8</b>
<b>4 • OBIETTIVI E METODOLOGIA DI LAVORO</b> .....	<b>10</b>
<b>5 • HORIZON SCANNING E IDENTIFICAZIONE DELLE AREE TERAPEUTICHE</b> .....	<b>16</b>
<b>5.1 • Background e obiettivi</b> .....	17
<b>5.2 • Materiali e metodi</b> .....	18
5.2.1 • Fonti .....	18
5.2.2 • Criteri di estrazione .....	23
<b>5.3 • Risultati</b> .....	25
<b>6 • STUDI CLINICI E PERCEZIONE DI ISTITUZIONI E STAKEHOLDER SU CRITICITÀ E SOLUZIONI NELLA GESTIONE DELL'ACCESSO PER I FARMACI PER MALATTIE RARE</b> .....	<b>28</b>
<b>6.1 • Background e obiettivi</b> .....	29
<b>6.2 • Elaborazioni da studi clinici</b> .....	32
6.2.1 • Materiali e Metodi .....	32
6.2.2 • Risultati .....	35
<b>6.3 • Elaborazioni da survey</b> .....	47
6.3.1 • Materiale e Metodi .....	47
6.3.2 • Risultati .....	49
<b>6.4 • Considerazioni conclusive</b> .....	55
<b>7 • DEFINIZIONE DI UN MODELLO PREDITTIVO A TRE ANNI DELL'IMPATTO DELLA SPESA FARMACEUTICA PUBBLICA PER I FARMACI PER MALATTIE RARE</b> .....	<b>57</b>
<b>7.1 • Background e obiettivi</b> .....	58
<b>7.2 • Materiali e metodi</b> .....	59
<b>7.3 • Risultati</b> .....	64
7.3.1 • Impatto di spesa .....	64
7.3.2 • Analisi di sensibilità .....	68
<b>7.4 • Considerazioni conclusive</b> .....	70
<b>8 • CONCLUSIONI E PROSPETTIVE</b> .....	<b>72</b>
<b>9 • BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>75</b>
<b>10 • APPENDICE</b> .....	<b>78</b>

# PREFAZIONE



## 1 • PREFAZIONE

Negli ultimi anni i pazienti affetti da malattie rare stanno affermando la loro centralità nel contesto sanitario, richiedendo alle aziende farmaceutiche investimenti in questo settore, alle autorità regolatorie rapidità nella valutazione scientifico-economica dei farmaci ed alle regioni la facilitazione dell'accesso ai percorsi di diagnosi e cura.

Seppure ad oggi molta strada sia stata fatta per il raggiungimento di alcuni di questi obiettivi, è indubbio che il percorso di valutazione scientifico-economica potrebbe beneficiare di azioni, anche non eclatanti, ma molto pratiche.

Il progetto EXPLORARE nasce nel 2022 dalla collaborazione tra Cencora Pharmalex e l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Italy-Rome chapter* con l'obiettivo di rivedere in senso critico e propositivo il percorso e la valutazione che portano al rimborso dei farmaci orfani e per malattie rare.

La prima edizione di EXPLORARE ha permesso di confermare che la complessità scientifica, la qualità delle prove prodotte e la difficoltà nell'attribuire un valore economico corretto e sostenibile ai farmaci per malattie rare possono ritardare la conclusione del processo di valutazione e la disponibilità delle terapie, e nello stesso tempo ha anche consentito di individuare soluzioni operative agli aspetti critici della gestione dell'incertezza nella valutazione tecnico-scientifica e nella definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità dei farmaci per malattie rare<sup>1</sup>.

A ciò occorre aggiungere poi la constatazione che, attualmente, il sistema di gestione della spesa farmaceutica si basa su tetti calcolati su dati storici, spesso non aggiornati rispetto ai nuovi farmaci disponibili sul mercato. Questo approccio potrebbe risultare insufficiente per garantire un accesso equo e universale alle cure. Inoltre, la valutazione dei costi rimane ancorata a silos distinti, rendendo difficile una valutazione olistica della spesa e delle possibili economie.

Proprio da qui (ri)-parte EXPLORARE 2.0. Il *file rouge* continua a essere quello di voler apportare nuovi contributi e concreti alla gestione dei farmaci orfani e per malattie rare.

In questo scenario torna quindi a risuonare un *need* già più volte espresso a tutti i livelli del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e riassumibile nel concetto di *governance*, che acquisisce una rinnovata attenzione anche alla luce della recente riorganizzazione della nuova Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e la cui sfida principale consiste nel bilanciare i successi dell'innovazione terapeutica con la sostenibilità economica, assicurando nel contempo ai pazienti, con rinnovato focus sui farmaci orfani e per malattie rare, un equo e tempestivo accesso alle migliori cure disponibili.

Proprio con il fine ultimo di contribuire a questa *challenge*, il presente Report riassume i risultati ottenuti dai gruppi di lavoro che si sono focalizzati su due obiettivi:

- la costruzione di un *horizon scanning* delle terapie che arriveranno sul mercato nei prossimi anni, finalizzato all'implementazione di un'analisi delle potenziali criticità di valutazione emerse nella prima edizione di EXPLORARE attraverso i potenziali gap informativi degli studi clinici;

- la costruzione di un modello per la proiezione di un *trend* della spesa farmaceutica generata dai farmaci orfani e per malattie rare.

Questo approccio predittivo riveste un ruolo cruciale nella pianificazione delle risorse sanitarie e nella gestione delle politiche sanitarie, consentendo agli attori del settore di anticipare le necessità future e di adottare strategie di programmazione per garantire l'accesso ai trattamenti innovativi per i pazienti affetti da malattie rare.

EXPLORARE 2.0 quindi ha l'ambizione di andare oltre la fotografia dello stato dell'arte, addentrandosi nel territorio incerto della visione del futuro. Nel fare ciò abbiamo dovuto navigare tra indeterminanze e fare ipotesi e previsioni, con la consapevolezza che, per la vastità del tema, ciò che conta non è il dato puntuale ma la traiettoria.

Per gestire un percorso così irto di difficoltà, EXPLORARE 2.0 si è avvalso di una rete di collaboratori appartenenti all'accademia, alle società scientifiche, alla consulenza, all'industria e alle istituzioni. A loro, quindi, rivolgiamo un doveroso e sentito ringraziamento.

*Il Direttivo*

*Pier Luigi Canonico, Claudio Jommi,  
Fulvio Luccini, Andrea Marcellusi*

# ACRONIMI E ABBREVIAZIONI



## 2 • ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

### ACRONIMI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATI NEL REPORT

<b>AIC</b>	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
<b>AIFA</b>	Agenzia Italiana del Farmaco
<b>AIHA</b>	<i>Autoimmune Hemolytic Anemia</i>
<b>BSA</b>	<i>Body Surface Area</i>
<b>CRL</b>	<i>Complete Response Letter</i>
<b>CSE</b>	Commissione Scientifica ed Economica del farmaco
<b>DLBCL</b>	<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>
<b>EAP</b>	<i>Early Access Program</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicine Agency</i>
<b>ENT</b>	<i>Ear, Nose, Throat (Otorhinolaryngology)</i>
<b>ERN</b>	<i>European Reference Networks</i>
<b>EU</b>	<i>European Union</i>
<b>FAVO</b>	Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>H2H</b>	<i>Head to Head</i>
<b>HCC</b>	<i>Hepatocellular Carcinoma</i>
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>ISPOR</b>	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
<b>ISS</b>	Istituto Superiore di Sanità
<b>LOA</b>	<i>Likelihood of Approval</i>
<b>NHL</b>	<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>
<b>NME</b>	<i>New Molecular Entity</i>
<b>NonNME</b>	<i>Non-New Molecular Entity</i>
<b>P&amp;R</b>	Prezzo e Rimborso
<b>PFS</b>	<i>Progression Free Survival</i>
<b>PIM</b>	<i>Promising Innovative Medicines</i>
<b>PNH</b>	<i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i>
<b>PRIME</b>	<i>PRiority MEdicines</i>
<b>PROMS</b>	<i>Patient-Reported Outcome Measures</i>
<b>QoL</b>	<i>Quality of Life</i>

<b>RCT</b>	<i>Randomised Controlled Trial</i>
<b>R&amp;S</b>	Ricerca e Sviluppo
<b>RMAT</b>	<i>Regenerative Medicine Advanced Therapy</i>
<b>RPD</b>	<i>Rare Pediatric Disease</i>
<b>SIF</b>	Società Italiana Farmacologia
<b>SIFO</b>	Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie
<b>SIHTA</b>	Società Italiana di <i>Health Technology Assessment</i>
<b>SSN</b>	Servizio Sanitario Nazionale
<b>USA</b>	<i>United States of America</i>
<b>WS</b>	<i>Workstream</i>

# EXECUTIVE SUMMARY



### 3 • EXECUTIVE SUMMARY

Da un punto di vista metodologico, EXPLORARE 2.0 ha riproposto una cornice metodologica simile a quella della precedente edizione, con una prima ricostruzione di una base dati che ha permesso l'identificazione dei nuovi farmaci per il trattamento di malattie rare (154 farmaci per 82 indicazioni in 11 aree terapeutiche) con probabilità di lancio in Italia nel triennio 2024-2026, l'identificazione delle domande di ricerca e lo sviluppo attraverso due gruppi di lavoro [o *workstream* (WS)].

Il WS1 si è concentrato su priorità e strumenti necessari per gestire le criticità emerse per la valutazione dei farmaci per malattie rare. Attraverso un'analisi approfondita della frequenza delle criticità già identificate in EXPLORARE 1.0 negli studi clinici e l'intercettazione delle opinioni degli *stakeholder* di interesse, si è notato un numero elevato di farmaci in Fase 3 di sviluppo, nonostante l'autorizzazione all'immissione in commercio possa avvenire già dopo la Fase 2. È stata osservata anche una predominanza di studi randomizzati controllati, che contribuiscono alla solidità degli studi, ma con un'importante presenza di *endpoint* surrogati che potrebbero non essere pienamente indicativi del valore terapeutico aggiunto. Le evidenze raccolte attraverso la *survey* hanno confermato diverse sfide, tra cui la definizione dei comparatori in assenza di studi diretti e la gestione dell'incertezza del profilo rischio-beneficio. Gli *stakeholder* hanno identificato la condivisione dei rischi di esito come uno strumento utile per raggiungere un accordo sul prezzo e sul rimborso dei farmaci. Inoltre, è emerso un forte consenso sulla necessità di maggiore trasparenza negli esiti delle valutazioni e sull'importanza di criteri specifici per la rinegoziazione dei prezzi in caso di estensione di indicazione.

Il WS2 si è occupato di tracciare un possibile andamento della spesa farmaceutica per i pazienti affetti da malattie rare nei prossimi 3 anni sulla base dell'*output* dell'attività di *Horizon scanning* (HS), della costruzione di *assumptions* e l'applicazione di fattori correttivi. La proiezione della spesa farmaceutica si è focalizzata su un sottogruppo di 110 nuovi farmaci fra i 154 identificati HS, che più verosimilmente verranno rimborsati e andranno a incidere sulla spesa farmaceutica, destinati a trattare 65 diverse indicazioni di malattie rare. La distribuzione di questi farmaci per anno di commercializzazione e per area terapeutica evidenzia una concentrazione significativa nell'area oncologica, seguita dall'area metabolica ed ematologica. Il modello predittivo elaborato ha stimato che l'introduzione dei nuovi farmaci per le malattie rare potrebbe comportare un incremento massimo della spesa di circa € 217 milioni in tre anni, pari ad un aumento del 10% rispetto alla spesa sostenuta nel corso 2023. Tuttavia, è stata anche ipotizzata una potenziale riduzione di tale spesa (- € 72 milioni) che considera un effetto della concorrenza e dell'introduzione di farmaci biosimilari.

# OBIETTIVI E METODOLOGIA DI LAVORO



## 4 • OBIETTIVI E METODOLOGIA DI LAVORO

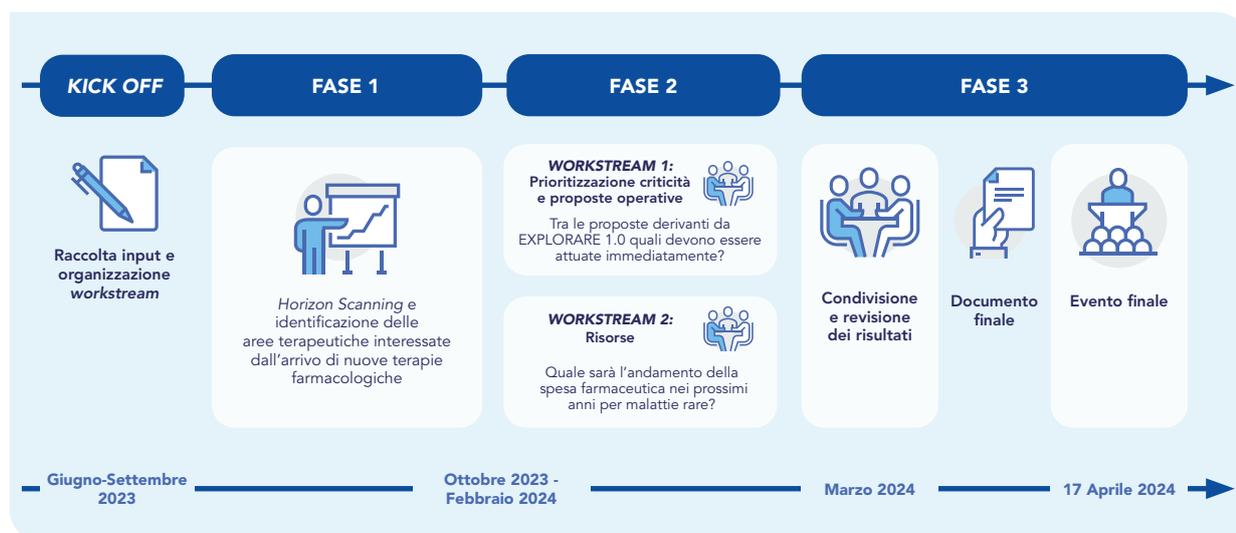
Alla luce del contesto sopra delineato, gli obiettivi di EXPLORARE 2.0 si possono così sintetizzare:

- identificare le aree terapeutiche interessate dall'arrivo di nuove terapie farmacologiche;
- identificare i potenziali *gap* informativi tracciabili dagli studi registrativi;
- identificare e prioritizzare le soluzioni operative individuate all'interno del progetto EXPLORARE 1.0 applicabili alle aree terapeutiche interessate;
- generare evidenze utili a ridurre le incertezze durante la fase di valutazione tecnico-scientifica e di prezzo e rimborso di farmaci per malattie rare;
- costruire un modello predittivo per identificare un possibile trend evolutivo della spesa farmaceutica pubblica per malattie rare tenendo conto sia della spesa generata dai nuovi farmaci sia delle dinamiche plausibili relative ai farmaci già rimborsati.

Per raggiungere tali obiettivi, il progetto EXPLORARE 2.0 si è articolato in **3 diverse fasi (Figura 1)** e ha visto il contributo e la partecipazione di esperti provenienti dall'accademia, dalle società scientifiche, dalla consulenza e dall'industria, suddivisi in 2 gruppi di lavoro o *workstream* (WS) coordinati da un *Lead* incaricato di coordinare i lavori e sintetizzare i risultati:

- FASE 1 – HORIZON SCANNING E IDENTIFICAZIONE DELLE AREE TERAPEUTICHE
- FASE 2 – WORKSTREAM
- FASE 3 – VALIDAZIONE E PRESENTAZIONE DEI RISULTATI

**Figura 1 • EXPLORARE 2.0 - Fasi del Progetto**



## FASE 1 • HORIZON SCANNING E IDENTIFICAZIONE DELLE AREE TERAPEUTICHE

La prima fase del progetto EXPLORARE 2.0 ha previsto tre step:

- La costituzione di un comitato direttivo di indirizzo del progetto e validazione dei risultati (**Tabella 1**).
- Lo svolgimento di un'attività di *horizon scanning* finalizzata all'identificazione e valutazione precoce delle nuove molecole che verranno approvate in Italia nel triennio 2024-2026. Tale attività è stata condotta da ISPOR Italy - Rome Chapter tramite la consultazione di diverse fonti dati quali banche dati di studi clinici [*European Union (EU) Clinical Trial Register* per l'Unione Europea (UE) e *ClinicalTrials.gov* per gli Stati Uniti (USA)], report di *Datamonitor* e il database *Biomedtracker*.
- La costituzione di due WS a cui sono stati affidati due obiettivi specifici di lavoro:
  - il **WS1** è stato chiamato a identificare le priorità sulle criticità emerse e gli strumenti per gestire le priorità, attraverso un'analisi della frequenza delle criticità negli studi per i farmaci per malattie rare in sviluppo e prossime ad arrivare sul mercato (ad esempio, la frequenza di studi a braccio singolo o che non usano, tra gli *endpoint*, indicatori sulla qualità di vita correlata allo stato di salute), e l'intercettazione dell'opinione degli *stakeholder* (istituzioni nazionali e regionali, referenti di imprese e di associazioni dei pazienti) su tali criticità e, soprattutto, sugli strumenti necessari alla loro gestione;
  - il **WS2** si è occupato di tracciare un possibile andamento della spesa farmaceutica per i pazienti affetti da malattie rare nei prossimi 3 anni a partire dall'*output* dell'attività di *horizon scanning* condotta.

**Tabella 1 •** Composizione del comitato direttivo

Partecipanti	Affiliazione
<b>Pier Luigi Canonico</b>	Professore a contratto di Farmacologia, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco e Past President ISPOR Italy-Rome Chapter
<b>Claudio Jommi</b>	Professore di Economia Sanitaria, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco e Presidente Eletto ISPOR Italy-Rome Chapter
<b>Fulvio Luccini</b>	Managing Director Market Access Italy, Cencora PharmaLex
<b>Andrea Marcellusi</b>	Research Fellow presso il CEIS-EEHTA, Università degli studi di Roma di "Tor Vergata" e Presidente ISPOR Italy-Rome Chapter

## FASE 2 • WORKSTREAM

La seconda fase del Progetto, racchiusa in un periodo di circa 5 mesi, ha visto lo svolgersi delle attività di approfondimento da parte dei due WS precostituiti nella fase precedente (**Tabella 2**).

**Tabella 2** • Partecipanti ai *workstream*

Workstream 1	
<b>Declinazione operativa delle proposte derivanti da EXPLORARE 1.0:</b> individuazione delle aree terapeutiche che verranno coperte da nuove terapie, analisi delle criticità da studi clinici e prioritizzazione delle soluzioni operative derivanti da EXPLORARE 1.0.	
<b>Lead</b>	<b>Claudio Jommi</b> - Professore di Economia Sanitaria, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco
<b>Project Coordinator</b>	<b>Chiara Lucchetti</b> - <i>Ass. Director, Patient Access Head, Cencora PharmaLex</i>
<b>Project Coordinator</b>	<b>Melissa Guardigni</b> - <i>Market Access Analyst, Cencora PharmaLex</i>
	<b>Marzia Bonfanti</b> - <i>Senior Market Access Manager, Cencora PharmaLex</i>
	<b>Giulia Bravo</b> - <i>Local Regulatory Affairs Lead, Alexion Pharma Italy</i>
	<b>Francesca Caprari</b> - <i>Market Access Senior Director, Alexion Pharma Italy</i>
	<b>Daniela Cazzato</b> - <i>Market Access Intern, Cencora PharmaLex</i>
	<b>Giulio Guarnotta</b> - <i>Market Access Intern, Cencora PharmaLex</i>
	<b>Laura Fioravanti</b> - <i>HTA &amp; Policy Lead, Takeda Italia</i>
	<b>Nicolò Franchi</b> - <i>Tesista dell'Università del Piemonte Orientale presso Cencora PharmaLex</i>
	<b>Chiara Lamesta</b> - <i>Coordinatore area giovani Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) 2020-2024</i>
	<b>Tomaso Piaggio</b> - <i>Market Access International Director, Alnylam Switzerland GmbH</i>
	<b>Andrea Serra</b> - <i>HEMAR Manager, Johnson &amp; Johnson e Membro Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)</i>
	<b>Cristina Teruzzi</b> - <i>Governmental Affairs &amp; Market Access Director, Swedish Orphan Biovitrum AB</i>

### Workstream 2

**Proiezione di spesa:** evoluzione e previsione dell'andamento della spesa farmaceutica generata da farmaci per malattie rare nei prossimi anni.

<b>Lead</b>	<b>Andrea Marcellusi</b> - <i>Research Fellow</i> presso il CEIS-EEHTA, Università degli studi di Roma di "Tor Vergata" e Presidente <i>ISPOR Italy-Rome Chapter</i>
<b>Project Coordinator</b>	<b>Chiara Lucchetti</b> - <i>Ass. Director, Patient Access Head</i> , Cencora PharmaLex
<b>Project Coordinator</b>	<b>Melissa Guardigni</b> - <i>Market Access Analyst</i> , Cencora PharmaLex
	<b>Andrea Aiello</b> - <i>Senior Market Access Manager</i> , Cencora PharmaLex
	<b>Daniela Cazzato</b> - <i>Market Access Intern</i> , Cencora PharmaLex
	<b>Francesco Damele</b> - <i>Value &amp; Access Head</i> , Sanofi
	<b>Francesca Decannas</b> - <i>Dirigente Farmacista</i> - ARES Sardegna e Membro Area giovani SIFO
	<b>Alessandro Di Vito</b> - <i>Tesista dell'Università del Piemonte Orientale</i> presso Cencora PharmaLex
	<b>Giulio Guarnotta</b> - <i>Market Access Intern</i> , Cencora PharmaLex
	<b>Chiara Lamesta</b> - <i>Coordinatore area giovani Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) 2020-2024</i>
	<b>Stefano Losi</b> - <i>Value Access and Pricing Manager</i> , Alexion Pharma Italy
	<b>Pier Paolo Mangia</b> - <i>Pricing &amp; HEOR Manager</i> , Chiesi Italia
	<b>Nicoletta Martone</b> - <i>Patient Access Manager Italy, Greece, Cyprus &amp; Malta</i> , Swedish Orphan Biovitrum AB
	<b>Raffaele Petti</b> - <i>Farmacista Dirigente, Redazione Sifoweb, Drughost Team SIFO</i>
	<b>Chiara Roni</b> - <i>Direttore ff SC Farmacia Ospedaliera e Territoriale - Area Giuliana, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina e Segretario Regionale Friuli Venezia Giulia Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)</i>
	<b>Antonia Tricarico</b> - <i>Strategic HEOR P&amp;R Manager</i> , Bayer Pharmaceuticals e Membro Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)

I due WS, seppur con metodologie specifiche dettate dalla tematica da approfondire, hanno seguito un percorso comune che si è snodato nell'arco di quattro diversi incontri così articolati:

- specificazione degli obiettivi e discussione delle metodiche utili al raggiungimento degli stessi;
- condivisione dei metodi prescelti e definizione dei *next step* operativi;
- restituzione dei risultati preliminari e discussione;
- affinamento delle analisi e sintesi dei risultati finali.

### **FASE 3 • VALIDAZIONE E PRESENTAZIONE DEI RISULTATI**

I risultati ottenuti dalle attività dei due WS sono stati rivisti e consolidati con il supporto del Comitato Direttivo del progetto. L'*output* finale è presentato all'interno del presente documento che è obiettivo di discussione in occasione del simposio organizzato il 17 Aprile 2024. Tale incontro, che si pone nella cornice di un nuovo assetto politico, istituzionale e regolatorio, si svolge attraverso il confronto tra i partecipanti al progetto, istituzioni e principali *stakeholder* di rilevanza nazionale nel percorso di accesso ai farmaci per malattie rare al fine di giungere ad un impegno e ad un piano di azione comune.

# HORIZON SCANNING E IDENTIFICAZIONE DELLE AREE TERAPEUTICHE



## 5 • HORIZON SCANNING E IDENTIFICAZIONE DELLE AREE TERAPEUTICHE

### 5.1 • BACKGROUND E OBIETTIVI

La procedura di *Horizon Scanning* (HS) è un approccio sistematico che consente l'identificazione (e successivamente l'analisi), in una fase precoce, di nuovi medicinali e/o nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già disponibili, con l'obiettivo di valutare il loro impatto sui sistemi sanitari, sociali e politici. Molti Paesi infatti hanno integrato l'HS nei processi di definizione delle politiche sanitarie ed economiche e la stessa Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato l'HS come metodo per il *future-proofing* ed è attivamente coinvolta in attività di monitoraggio volte a rafforzare la preparazione della rete regolatoria europea<sup>2,3</sup>.

In Italia tale attività è svolta principalmente dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Il Rapporto *Horizon Scanning* di AIFA ha lo scopo di fornire informazioni sui nuovi medicinali e sulle nuove terapie promettenti, che hanno ricevuto un parere EMA o che potrebbero averlo negli anni successivi e rientra tra le attività che permettono di identificare e valutare precocemente nuovi medicinali e nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già autorizzati che potranno ampliare le opzioni di trattamento a disposizione dei medici e dei pazienti, colmando esigenze di salute non ancora soddisfatte<sup>4</sup>.

AIFA ha strutturato questa attività attraverso 5 fasi (Identificazione, Selezione e Prioritizzazione, *Assesment*, Divulgazione delle Informazioni e Valutazione dei risultati) (**Figura 2**). A livello pratico, l'identificazione avviene principalmente attraverso la consultazione dei *report* di EMA che, in maniera continuativa, sono resi disponibili e costantemente aggiornati (es. informazioni su medicinali attualmente in valutazione, medicinali con designazione orfana o sottoposti a procedura *PRiority MEDicines* (PRIME) e medicinali con procedura centralizzata). Una volta selezionati, i nuovi medicinali sono poi valutati nelle successive fasi (**Figura 2**)<sup>4</sup>.

**Figura 2** • Step metodologici dell'attività di *Horizon Scanning* in AIFA



Ciò premesso, l'attività di HS del progetto EXPLORARE è stata guidata dalla seguente *research question*:

- Come identificare i farmaci per le malattie rare che verranno approvati nel triennio 2024-2026?

Da cui è stato possibile declinare l'obiettivo primario di lavoro nello sviluppare la costruzione di una *pipeline* che costituisca base informativa con lo scopo di:

- analizzare le potenziali criticità di valutazione emerse nella prima edizione di EXPLORARE;
- stimare la spesa farmaceutica, identificandone entità e *trend*, generata dai farmaci orfani e per malattie rare in arrivo in Italia nel triennio 2024-2026.

## 5.2 • MATERIALI E METODI

### 5.2.1 • Fonti

Partendo dal quesito di ricerca e dagli obiettivi sopra richiamati, da un punto di vista metodologico, l'attività si è avvalsa come punto di partenza del *database Biomedtracker*, integrato con altre fonti quali banche dati di studi clinici e *report* di *Datamonitor*.

La base dati contenente i farmaci in arrivo nei prossimi tre anni per trattare i pazienti affetti da malattie rare è stata estratta da ISPOR *Italy-Rome Chapter* da *Biomedtracker*, una banca dati indipendente ma anche un servizio di ricerca che traccia e analizza i farmaci in sviluppo o sviluppati partendo dal processo di approvazione da parte di della *Food and Drug Administration* (FDA), fino ad arrivare all'approvazione in EMA. La **Tabella 3** riporta una breve descrizione delle diverse fasi del processo di approvazione, come definite dal *team* di analisti di *Biomedtracker*. Il *team* di analisti valuta gli aspetti sia clinico/scientifici che normativi di ogni farmaco, stimandone la probabilità complessiva di approvazione. Lo sviluppo dei farmaci viene monitorato in tempo reale attraverso fonti pubbliche, tra cui: comunicati stampa aziendali, archivi, conferenze mediche e riviste, studi clinici, registri e documenti normativi. All'interno della banca dati *Biomedtracker* è possibile selezionare un elenco di farmaci con probabilità di approvazione maggiore di un determinato valore soglia (70%). Tale probabilità deriva dalla somma di due componenti:

1. Valore al *baseline*.
2. Valutazione degli analisti.

La probabilità di approvazione [*Likelihood of Approval (LOA<sup>1</sup>)*] basale di un farmaco verte sull'area terapeutica di appartenenza della patologia e sulla fase degli studi clinici del farmaco (es. Fase *New Drug Application (NDA)/Biologics License Application (BLA)* - Oncologia = 92%) (**Tabella 4**).

<sup>1</sup> Se un farmaco è attualmente in Fase III, la probabilità di approvazione è il prodotto dei tassi di successo di Fase III e Fase NDA/BLA. Per esempio, se i tassi di successo di fase per l'oncologia fossero: Fase III = 50% e NDA/BLA = 80%, la LOA per un farmaco di Fase III sarebbe del 40% (50%\*80%=40%).

**Tabella 3** • Definizione delle fasi di approvazione

Fase	Definizione
<b>I</b>	Denota un farmaco che ha raggiunto la Fase I del <i>trial</i> in sviluppo negli USA
<b>I/II, II, IIb</b>	Denota un farmaco che ha raggiunto la Fase I/II, II o IIb del <i>trial</i> in sviluppo negli USA
<b>II/III, III</b>	Denota un farmaco che ha raggiunto la Fase II/III o III del <i>trial</i> in sviluppo negli USA
<b>NDA/BLA</b>	L' <i>application</i> per l'approvazione è stata sottomessa a FDA ed è attualmente in revisione
<b>Approvato</b>	Denota un farmaco approvato in USA
<b>Approvato in Europa</b>	Denota un farmaco approvato in Europa
<b>BLA</b>	Indica che la domanda di licenza per farmaci biologici è stata sottomessa in USA
<b>NDA</b>	Indica l'applicazione per la licenza di commercializzazione di un nuovo farmaco in FDA

Tabella 4 • Disease Group Baseline<sup>5</sup>

Area terapeutica	Fase I	Fase II	Fase III	NDA/BLA
Allergologia	10%	18%	65%	99%
Autoimmune/Immunologia	11%	19%	61%	94%
Cardiovascolare	5%	10%	46%	82%
Dermatologia	23%	33%	67%	97%
Endocrinologia	6%	15%	57%	86%
Gastroenterologia (Malattia Intestinale Non Infiammatoria)	8%	18%	52%	91%
Ematologia	24%	34%	71%	93%
Malattie Infettive	13%	23%	59%	93%
Metaboliche	15%	25%	58%	87%
Neurologia	6%	12%	46%	87%
Non specificato	7%	20%	59%	83%
Ostetricia/Ginecologia	13%	16%	37%	60%
Oncologia	5%	11%	44%	92%
Oftalmologia	21%	24%	51%	79%
Orecchio, Naso e Gola – Ear, Nose, Throat (ENT)/Dentale	16%	24%	62%	89%
Ortopedia	16%	24%	62%	89%
Psichiatria	7%	14%	51%	91%
Renale	10%	15%	43%	99%
Respiratoria	7%	13%	62%	95%
Reumatologia (Non Autoimmune)	7%	12%	38%	83%
Urologia	4%	9%	59%	85%

A questi valori di base può essere aggiunto un fattore correttivo di *downgrade* o *upgrade* delle probabilità di approvazione stimato attraverso un processo di ricerca, analisi e consolidamento delle informazioni (pubbliche) disponibili (es. dati di studio *top-line* molto positivi per farmaci in Fase NDA/BLA = +7%) (**Tabella 5** e **Tabella 6**).

**Tabella 5** • Probabilità di approvazione farmaci in Fase NDA/BLA secondo opinione degli analisti<sup>5</sup>

NDA - Probabilità di approvazione rispetto al basale del gruppo di malattia	Significato	Fattori che influenzano la probabilità di approvazione
<b>Minore del -20%</b>	Il farmaco molto probabilmente verrà sospeso (senza tuttavia ancora una conferma ufficiale da parte dell'azienda).	Fase pivotale con esiti non positivi o problemi di efficacia del farmaco. In attesa di ulteriori risultati di studi clinici in corso o sospensione ufficiale da parte dell'azienda.
<b>Tra -20% e -11%</b>	Il farmaco potrebbe non essere approvato e sarà sottoposto ad una nuova Fase III del <i>trial</i> .	Dati del <i>clinical trial</i> insufficienti.
<b>Tra -10% e -1%</b>	Il farmaco potrebbe ricevere una <i>Complete Response Letter</i> (CRL) e FDA potrebbe richiedere ulteriori dati di efficacia, sebbene non sia necessario un ulteriore studio pivotale.	Dati di efficacia non sufficienti, <i>endpoint</i> del <i>trial</i> non testati; equilibrio del profilo efficacia/sicurezza poco chiaro.
<b>Percentuale di Approvazione media</b>	Non sono presenti informazioni sufficienti per definire se la probabilità di approvazione sia maggiore o minore rispetto alla media di approvazione del gruppo di malattia.	Dati insufficienti; il farmaco non è stato valutato dagli analisti.
<b>Tra +1% e +6%</b>	Il farmaco verrà probabilmente approvato, ma FDA potrebbe richiedere ulteriori dati.	Efficacia dello studio pivotale positiva, ma modesta; potenziale sicurezza del farmaco, ma non sufficiente per implicarne l'approvazione.
<b>Maggiore o uguale del +7%</b>	Il farmaco verrà approvato con un'elevata probabilità.	Il farmaco ha dimostrato di avere <i>endpoint</i> positivi sia in termini di efficacia che di sicurezza.

**Tabella 6** • Probabilità di approvazione farmaci in Fase III secondo opinione degli analisti<sup>5</sup>

Fase III - Probabilità di approvazione rispetto al basale del gruppo di malattia	Significato	Fattori che influenzano la probabilità di approvazione
<b>Minore del -10%</b>	Il farmaco molto probabilmente verrà sospeso e richiede uno studio ulteriore di Fase III.	Fase pivotale con esiti non positivi o problemi nel raggiungimento degli <i>endpoint</i> primari.
<b>Tra -10% e -6%</b>	Il farmaco potrebbe essere sospeso o non avere successo.	<i>Endpoint</i> primari del <i>clinical trial</i> non raggiunti, ma potrebbero esserci studi pivotali in corso; potenziali problemi sugli <i>endpoint</i> di sicurezza ed efficacia.
<b>Tra -5% e -1%</b>	Il farmaco potrebbe raggiungere la Fase NDA/BLA, ma potrebbe essere necessario attendere i risultati di un altro studio prima di procedere alla valutazione.	Dati di efficacia modesti; sono stati raggiunti gli <i>endpoint</i> primari, ma potrebbero esserci problematiche relative al profilo di efficacia/sicurezza o al disegno dello studio.
<b>Percentuale media di approvazione</b>	Non sono presenti informazioni sufficienti per definire se la probabilità di approvazione sia maggiore o minore rispetto alla media di approvazione del gruppo di malattia.	Dati insufficienti; il farmaco non è stato valutato dagli analisti.
<b>Tra +1% e +5%</b>	Il farmaco passerà probabilmente alla Fase NDA/BLA, ma FDA potrebbe richiedere ulteriori dati.	<i>Endpoint</i> primari raggiunti, ma con efficacia marginale o senza dettagli quantitativi; <i>endpoint</i> primari non raggiunti, ma elevato potenziale nei sottogruppi; problematiche modeste in merito al profilo di efficacia/sicurezza.
<b>Tra +6% e +10%</b>	Il farmaco presenta un'elevata probabilità di raggiungimento della Fase NDA/BLA e di ottenimento dell'approvazione da parte di FDA.	<i>Endpoint</i> primari raggiunti con limitati dettagli quantitativi rilasciati; robustezza dei dati; indicazione terapeutica del farmaco con bisogno clinico non soddisfatto.
<b>Maggiore o uguale del +11%</b>	Il farmaco verrà approvato da FDA, con un'elevata probabilità.	Molteplici <i>trial</i> pivotali; elevata efficacia; non sono presenti elevati problemi di sicurezza clinica.

Un'informazione aggiuntiva tracciata riguarda la designazione attribuita ai farmaci, ed in particolare:

- *Breakthrough*<sup>6</sup>: un farmaco tratta una condizione grave o pericolosa e le prove cliniche preliminari indicano che il farmaco può dimostrare un miglioramento sostanziale su uno o più *endpoints* clinicamente significativi su terapie disponibili.
- PRIME<sup>7</sup>: lo schema PRIME dell'EMA è progettato per accelerare lo sviluppo di prodotti innovativi che rispondono a bisogni terapeutici non soddisfatti.
- *Fast Track*<sup>8</sup>: processo progettato per facilitare lo sviluppo e accelerare la revisione dei farmaci per trattare condizioni gravi e colmare un bisogno terapeutico non ancora soddisfatto. Lo scopo è quello di ottenere più velocemente nuovi farmaci importanti per il paziente. *Fast Track* raccoglie una vasta gamma di condizioni gravi.
- *Rare Pediatric Disease* (RPD)<sup>9</sup>: nell'ambito del programma *Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher*, FDA determina se i farmaci o i prodotti biologici soddisfano la definizione di trattamento o prevenzione di una malattia pediatrica rara per concedere designazioni di malattie pediatriche rare che possono dare l'opportunità ai prodotti di accedere a una valutazione prioritaria.
- *Regenerative Medicine Advanced Therapy* (RMAT)<sup>10</sup>: il farmaco è una terapia medica rigenerativa, definita come terapia cellulare, prodotto di ingegneria dei tessuti terapeutica, prodotto di cellule e tessuti umani o qualsiasi prodotto combinato che utilizza tali terapie o prodotti, destinato a trattare, modificare, invertire o curare una malattia o una condizione grave. Inoltre, le prove cliniche preliminari indicano che il farmaco ha il potenziale per affrontare esigenze mediche non soddisfatte per tale malattia o condizione.
- *Promising Innovative Medicines* (PIM)<sup>11</sup>: fornisce ai pazienti in condizioni gravemente debilitanti o potenzialmente letali, l'accesso ai medicinali in cui vi è una chiara necessità medica non soddisfatta.

### 5.2.2 • Criteri di estrazione

I nuovi farmaci per trattare i pazienti affetti da malattie rare il cui arrivo è previsto tra il 2024 e il 2026 sono stati estratti secondo i seguenti criteri, validati dal gruppo di lavoro (ultimo aggiornamento al 31/12/2023).

#### Farmaci in arrivo nel 2024

Per l'anno 2024 sono stati considerati tutti i farmaci per malattie rare approvati in Europa nel periodo compreso tra il 2022 e il 2023, escludendo quelli già in commercio in Italia. Si è ipotizzato che i farmaci per malattie rare approvati in Europa, in particolar modo quelli approvati nell'anno 2022 o all'inizio del 2023, abbiano una tempistica mediana di approvazione in Italia pari a 463<sup>12</sup> giorni. Dunque, si stima che tali farmaci con elevata probabilità arriveranno in Italia nel 2024.

### Farmaci in arrivo nel 2025

Per il 2025 sono stati considerati i farmaci per malattie rare che hanno attuato la procedura BLA<sup>2</sup> o NDA<sup>3</sup> in USA e con una probabilità di passare alla fase successiva di approvazione pari o superiore al 70%. È stato assunto che i farmaci per malattie rare che hanno attuato la procedura BLA o NDA in USA abbiano una tempistica mediana di approvazione in Europa pari a 277 giorni<sup>13</sup>. Si è quindi ipotizzato che tutti i farmaci per malattie rare attualmente in Fase BLA o NDA in USA, abbiano un'elevata probabilità di arrivare in Italia nel corso del 2025.

### Farmaci in arrivo nel 2026

Per l'anno 2026 sono stati considerati tutti i farmaci per malattie rare attualmente in Fase III in USA e con una probabilità di passare alla fase successiva di approvazione pari o superiore al 70%. È stato assunto che i farmaci per malattie rare attualmente in Fase III in USA abbiano una tempistica mediana di arrivo in Italia pari a circa due anni (277 giorni di approvazione EMA + 463 giorni di approvazione AIFA). Si stima dunque che tutti i farmaci per malattie rare attualmente in Fase III in USA con elevata probabilità arriveranno in Italia nel 2026.

La figura seguente (**Figura 3**) restituisce una sintesi grafica dell'impianto metodologico seguito per l'attività di *Horizon Scanning*.

**Figura 3** • Summary dell'impianto metodologico seguito per l'*Horizon Scanning*



<sup>2</sup> BLA (*Biologics License Application*) è una richiesta di autorizzazione per introdurre, o consegnare per l'introduzione, un prodotto biologico nel commercio interstatale.

<sup>3</sup> NDA (*New Drug Application*) è il veicolo attraverso il quale gli sponsor farmaceutici propongono formalmente che FDA approvi un nuovo farmaco per la vendita e la commercializzazione negli Stati Uniti. I dati raccolti durante gli studi sugli animali e gli studi clinici sull'uomo di un nuovo farmaco sperimentale (IND) diventano parte della NDA.

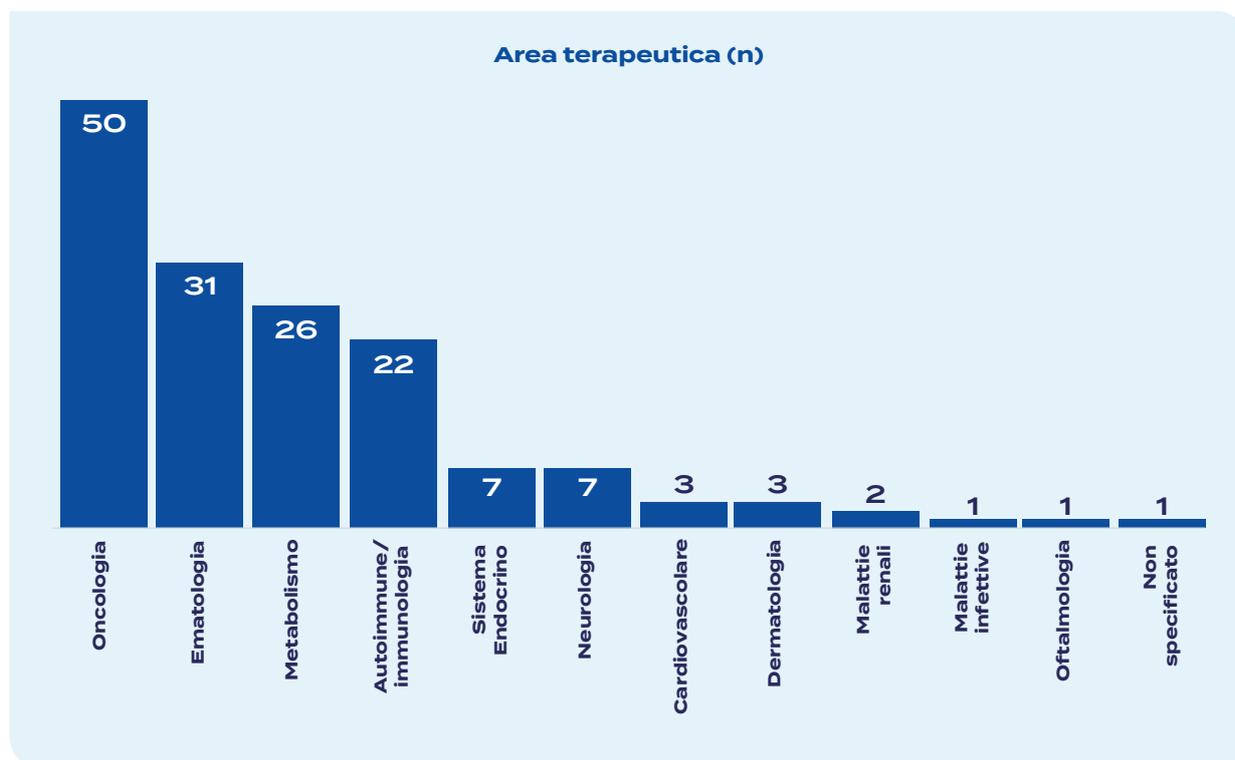
### 5.3 • RISULTATI

Utilizzando il solo filtro di ricerca “rare disease” e prima quindi della definizione dei criteri di estrazione, il database iniziale includeva 444 farmaci. Con gli ulteriori filtri introdotti, i farmaci finali in arrivo inclusi nell’analisi sono pari a 154. L’esclusione di 290 farmaci è derivata per circa un 95% dall’applicazione dei criteri di estrazione sopra richiamati unitamente all’esclusione dei farmaci già in commercio in Italia per quella specifica indicazione e per un 5% da un’ulteriore scrematura effettuata da esperti.

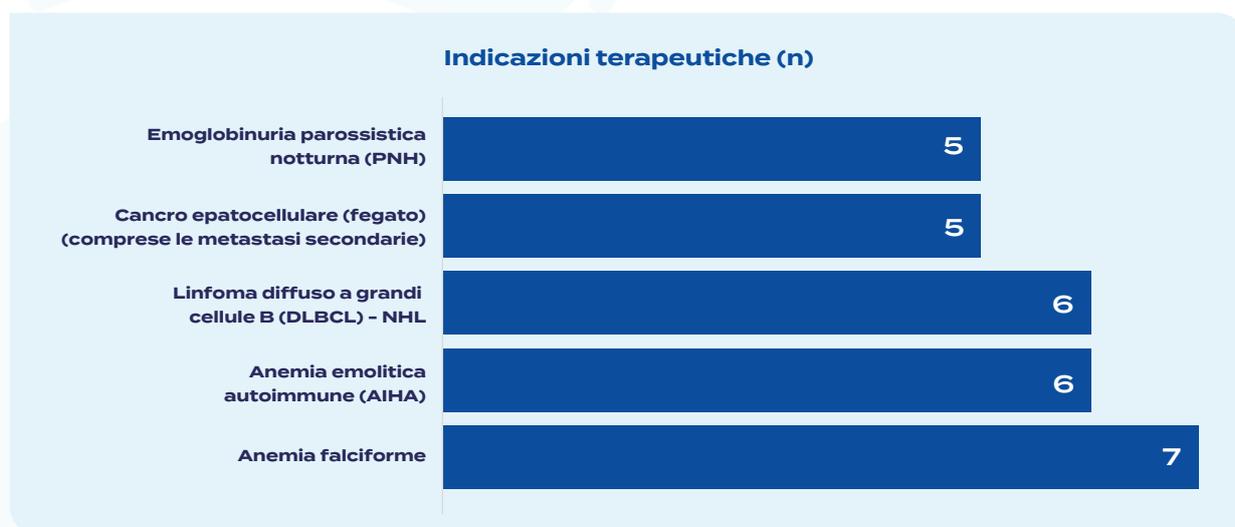
Una volta selezionato e definito il campione, è stato creato un *database* per tracciare, se disponibili, le seguenti informazioni per ogni farmaco:

- Anno stimato di arrivo: secondo i criteri di estrazione definiti nel sottoparagrafo 5.2;
- Nome commerciale;
- Principio attivo;
- Azienda *leader* titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC);
- Azienda *partner*;
- Area terapeutica: gruppo di malattie di interesse;
- Indicazione terapeutica: descrizione della malattia trattata;
- ID Indicazione terapeutica: identificativo della malattia trattata;
- Designazione: le possibili designazioni attribuite ai farmaci per l’inserimento in programmi di “*accelerated approval*” (tracciati da *Biomedtracker*);
- Classificazione del farmaco: qualora si tratti di un principio attivo che non contiene alcuna componente attiva precedentemente approvata, quest’ultimo viene definito *New Molecular Entity* (NME) o, viceversa *Non-new Molecular Entity* (nonNME). Viene tracciata inoltre la presenza di eventuali molecole classificate come vaccini o complesse molecole classificate come biologiche, ossia prodotte utilizzando un microrganismo, una cellula vegetale o una cellula animale<sup>14</sup>;
- LOA: Probabilità di approvazione;
- Livello di innovazione: sono stati consultati gli ultimi report EMA – *Human Medicines Highlights* pubblicati<sup>15</sup>. I farmaci in arrivo selezionati in fase di analisi prendevano valore 1 se presenti contemporaneamente anche tra i farmaci in arrivo citati all’interno dei report EMA e venivano catalogati come farmaci ad elevata innovazione. Assumevano, invece, valore 2 laddove non fossero presenti anche sulle liste EMA, con un modesto livello di innovazione. Infine, prendevano valore 3 qualora fossero identificati in *Biomedtracker* come farmaci biosimilari, non contribuendo in maniera rappresentativa all’incremento del livello di innovatività.

Su 154 farmaci in arrivo si possono annoverare 136 molecole, 82 indicazioni e 11 aree terapeutiche. Come mostrato in **Figura 4**, le prime tre aree terapeutiche per numerosità risultano oncologia, ematologia e metabolismo con un numero stimato di farmaci in arrivo rispettivamente pari a 50, 31 e 26.

**Figura 4 • Farmaci in arrivo (n) per area terapeutica**

Delle 82 indicazioni terapeutiche analizzate, le prime tre per numerosità di farmaci in arrivo sono rappresentate in **Figura 5**: anemia a cellule falciformi, seguita da anemia emolitica autoimmune (AIHA) e linfoma diffuso a grandi cellule B/Linfoma non-Hodgkin (DLBCL-NHL) ed, infine, epatocarcinoma (HCC) ed emoglobinuria parossistica notturna (PNH).

**Figura 5 • Indicazioni terapeutiche (n)**

Inoltre, dall'analisi dei risultati generali, in funzione della designazione, è emerso che il 76,28% del campione totale di farmaci in arrivo per malattie rare è stato inserito in programmi di "accelerated approval". In particolare, su 154 farmaci in arrivo, 118 hanno la designazione specifica di farmaci orfani, tracciata da *Biomedtracker*. Quanto al livello di innovazione rappresentato in

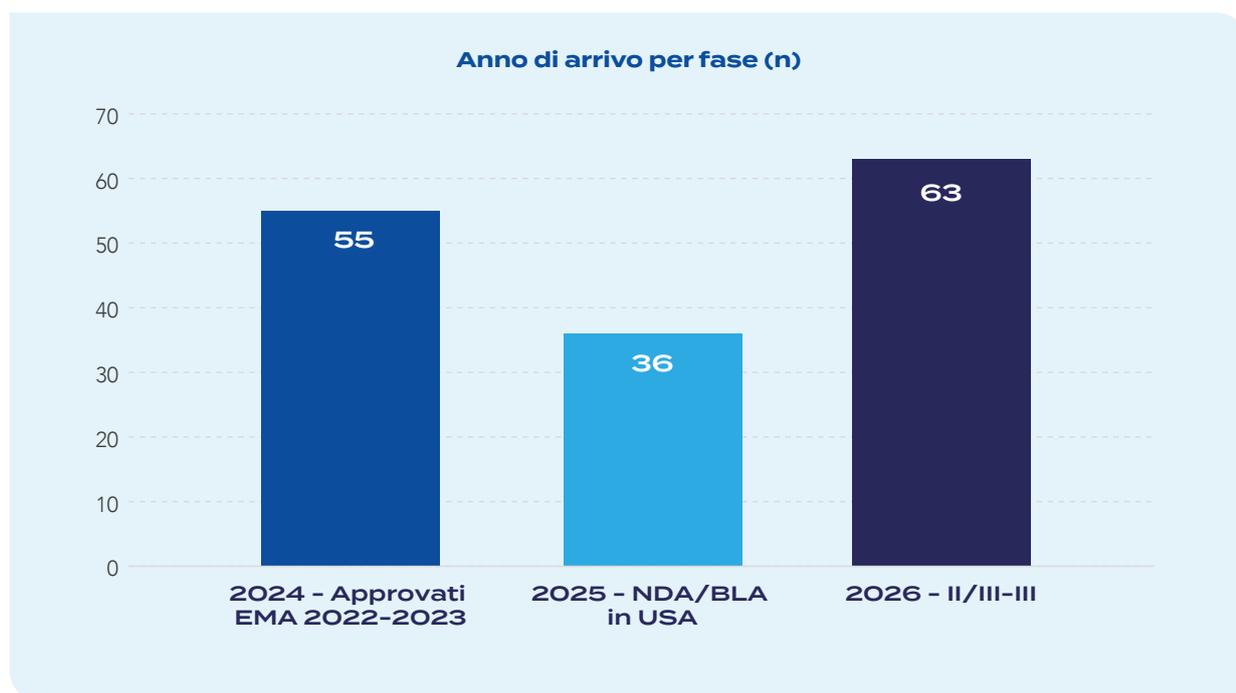
**Figura 6**, si evince che il 92% dei farmaci estratti presenta un'innovatività "modesta"; solo il 6% dei farmaci selezionati rappresenterà un'innovazione importante, come anche segnalato all'interno dei *report* EMA – *Human Medicines Highlights*. Il 2% del campione è costituito da farmaci biosimilari di farmaci biologici di riferimento già presenti sul mercato.

**Figura 6** • Livello di innovazione dei farmaci in arrivo (%)



Infine, secondo i criteri di estrazione precedentemente definiti, all'interno del campione selezionato sono presenti 55 farmaci, approvati in Europa tra il 2022 e il 2023, con un'elevata probabilità di essere approvati in Italia nel 2024. D'altra parte, i 36 farmaci attualmente in Fase NDA/BLA in USA, invece, si stima che possano arrivare in Italia con elevata probabilità (>70%) nel 2025. Infine, i criteri definiti hanno portato ad assumere che i 63 farmaci attualmente in Fase III di sperimentazione arriveranno in Italia nel 2026 (**Figura 7**).

**Figura 7** • Farmaci in arrivo (n) per anno e fase di sperimentazione



STUDI CLINICI E PERCEZIONE  
DI ISTITUZIONI E *STAKEHOLDER*  
SU CRITICITÀ E SOLUZIONI  
NELLA GESTIONE  
DELL'ACCESSO PER I  
FARMACI PER MALATTIE RARE



## 6 • STUDI CLINICI E PERCEZIONE DI ISTITUZIONI E STAKEHOLDER SU CRITICITÀ E SOLUZIONI NELLA GESTIONE DELL'ACCESSO PER I FARMACI PER MALATTIE RARE

### 6.1 • BACKGROUND E OBIETTIVI

La valutazione (*assessment*) dei farmaci per malattie rare ai fini della loro rimborsabilità e della negoziazione dei prezzi è complessa per diverse ragioni.

Le malattie rare, in particolare quelle orfane di trattamento, sono poco conosciute sotto il profilo epidemiologico, delle cause eziologiche, della storia naturale, dei trattamenti utilizzati in pratica clinica - spesso *off label*, nonché in termini di prognosi, gravità e *burden* economico. La frequente eterogeneità dei pazienti affetti da una patologia rara può essere poi con-causa di diagnosi ritardate o errate e della conseguente sottostima della reale incidenza e prevalenza della malattia<sup>16</sup>. Questi fattori possono influenzare, a monte, il disegno e la conduzione di studi clinici a causa della mancanza di consenso sugli *endpoint* rilevanti, di percorsi di trattamento, di un comparatore attivo, di strumenti validati per i risultati riportati dai pazienti e della difficile gestione delle diverse attività sperimentali (reclutamento dei pazienti, diagnosi e gestione di possibili molteplici siti di sperimentazione clinica)<sup>17</sup>.

La difficoltà di disegnare a monte gli studi clinici produce a valle maggiori incertezze nel momento della valutazione degli esiti. Le incertezze/carenze informative sono generate in particolare da *endpoint* surrogati non validati e di dubbia rilevanza clinica, da studi a braccio singolo e studi comparativi in cui, in assenza di valide alternative terapeutiche, viene spesso utilizzato placebo.

La possibilità, per i farmaci a designazione orfana, di presentare la richiesta di Autorizzazione all'Immissione in Commercio dopo la conclusione degli studi clinici di Fase 2, a condizione che l'azienda farmaceutica si impegni a fornire ulteriori evidenze (approvazione condizionata) o meno (approvazione in circostanze eccezionali), da una parte permette di accelerare l'accesso a tali farmaci, dall'altro riduce i tempi di osservazione dei pazienti in studi clinici e la robustezza degli esiti.

Un ulteriore elemento di complessità riguarda gli esiti riportati dai pazienti sul proprio stato di salute (*Patient-Reported Outcome* - PRO). Se non vi sono ormai dubbi sul considerare tali esiti e le relative misure (*Patient-Reported Outcome Measures* - PROM) degli *endpoint* rilevanti negli studi clinici, l'identificazione di PROM per malattie rare è complessa per la numerosità ed eterogeneità dei pazienti e, ancora una volta, la conoscenza limitata della patologia<sup>18</sup>.

Infine, l'assenza di valide alternative terapeutiche, tipica di farmaci a designazione orfana, da una parte rappresenta un fattore distintivo di *unmet need*, e quindi di valore del farmaco, dall'altro può essere messa in discussione dai pagatori nel momento in cui si identificano dei farmaci utilizzati *off-label* in pratica clinica<sup>19</sup>.

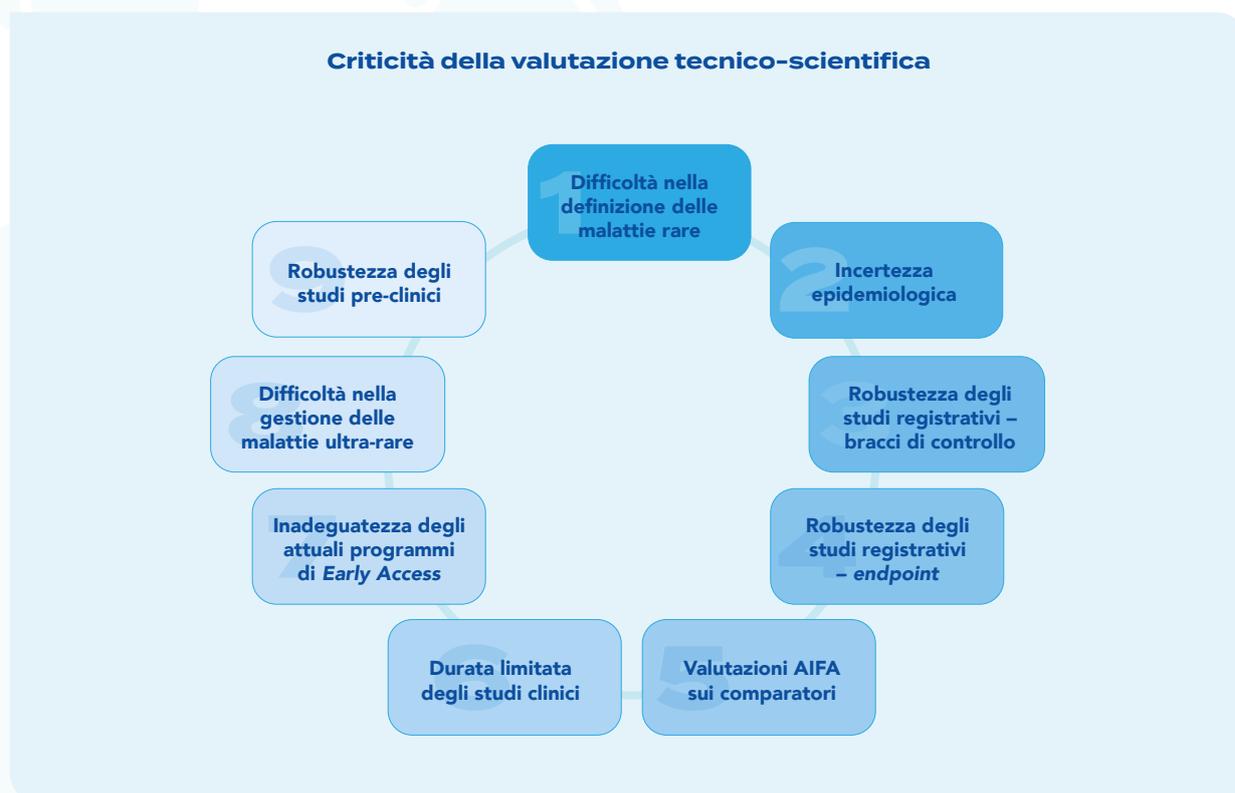
In ambito economico, come noto, gli elementi a supporto della negoziazione di P&R sono la coerenza tra beneficio e costo incrementale (*value for money*) e l'impatto sulla spesa (*budget*

*impact*). Le incertezze su beneficio clinico, evoluzione della patologia e percorso del paziente si riflettono sulla valutazione di costo-efficacia<sup>20</sup>. La stima della popolazione eleggibile è spesso complessa per la mancanza di dati nazionali epidemiologici credibili, rendendo quindi l'analisi di impatto sul *budget* molto incerta.

L'uso della valutazione economica per i farmaci per malattie rare e, in particolare, per gli orfani, è poi messo in discussione anche per gli effetti che questo ha sulle decisioni in presenza di valorisoglia al rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER). La richiesta di prezzo per i farmaci orfani è spesso elevata, per compensare i volumi attesi di vendita bassi. A parità di beneficio incrementale, i farmaci per malattie rare rischiano di essere sistematicamente esclusi dalla rimborsabilità per effetto di ICER superiori ai valori soglia. Questo in parte può essere superato, laddove costo-efficacia e valori soglia sono utilizzati e rappresentano il principale *driver* della rimborsabilità, prevedendo esplicitamente valori soglia più elevati (questo avviene in Inghilterra per i farmaci per malattie ultra-rare), o concedendo di fatto il rimborso a farmaci orfani anche sopra soglia, o prevedendo una valutazione multidimensionale in cui la costo-efficacia rappresenta solo uno dei criteri valutativi (questo avviene di nuovo in Inghilterra in caso di farmaci per patologie ultra-rare)<sup>21</sup>.

La prima edizione del Progetto EXPLORARE ha analizzato la letteratura esistente sulla complessità e criticità della valutazione dei farmaci per malattie rare e sulla negoziazione dei relativi prezzi e si è interfacciato con diversi *stakeholder* per integrare le evidenze di letteratura e sistematizzare tali criticità. L'esito di questa analisi è riportata in (Figura 8).

**Figura 8** • Criticità dell'iter di valutazione e negoziazione individuate in EXPLORARE 1.0



### Criticità nella definizione di prezzo e rimborso



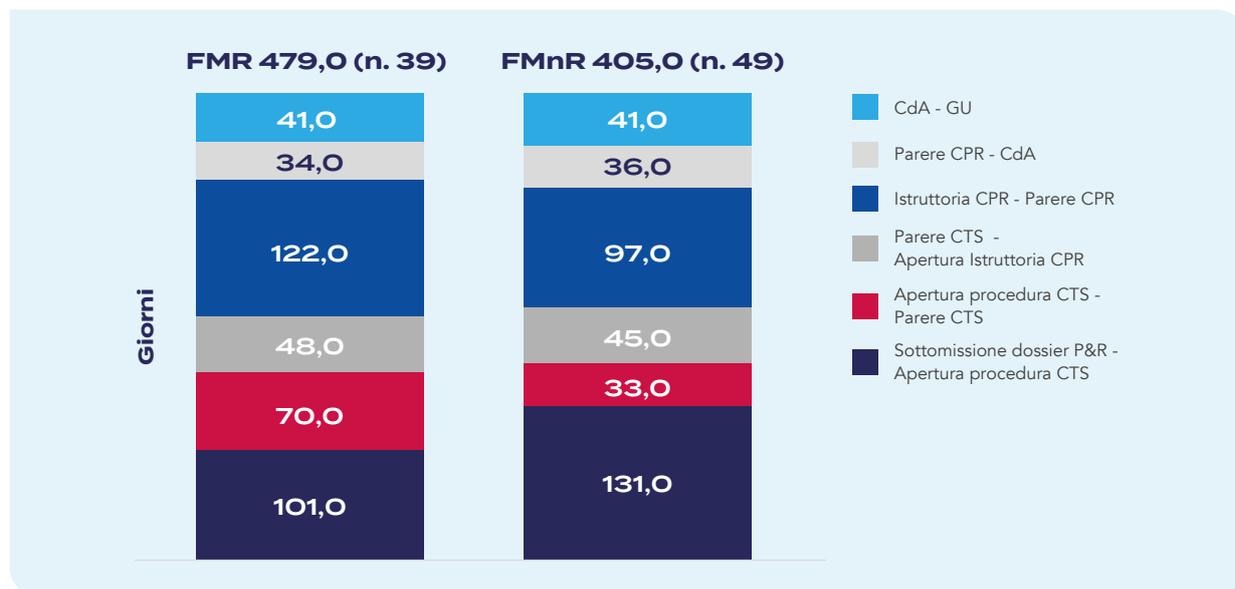
Tra le criticità legate alla valutazione tecnico-scientifica, oltre a quanto discusso precedentemente, sono stati evidenziati anche i problemi di robustezza degli studi pre-clinici e l'inadeguatezza dei programmi attuali di accesso come fonte integrativa di informazione rispetto agli studi sperimentali.

Con riferimento alla negoziazione di P&R, ad integrazione di quanto è già stato esplicitato, è emersa una scarsa considerazione dei costi diretti e indiretti evitabili/evitati grazie al farmaco. È stata inoltre stigmatizzata la bassa importanza data alla Qualità di Vita (QoL) in sede negoziale<sup>22</sup> per malattia rara e la mancata considerazione di evidenze sui *Disability-Adjusted Life Year* (DALY), che permetterebbero di agevolare la connessione tra questi dati ed il calcolo dei costi indiretti<sup>23</sup>.

Due ulteriori elementi sono stati discussi in EXPLORARE 1.0. Il primo è l'opportunità offerta dai *Managed Entry Agreement* (MEA) *outcome-based* come strumento di gestione dell'incertezza. In particolare è stato stigmatizzato l'abbandono dei MEA, a favore di scontistiche che possano catturare da subito l'incertezza degli effetti del farmaco in pratica clinica<sup>24,25</sup>. Il secondo è la scarsa trasparenza, secondo tutti gli attori coinvolti, dell'*iter* di negoziazione della rimborsabilità dei farmaci per malattie rare. La bassa trasparenza è probabilmente motivata dalla necessità di mantenere un certo potere negoziale ed evitare che il prezzo di un farmaco per malattie rare diventi un *benchmark* per successive negoziazioni di prezzo per altri farmaci simili.

Le difficoltà di valutazione e negoziazione di P&R per i farmaci per malattie rare ha presumibilmente condizionato i relativi tempi. Secondo EXPLORARE 1.0 il tempo mediano complessivo dell'*iter* di valutazione e negoziazione di P&R è stato, per i farmaci per malattie rare, di oltre due mesi superiore a quello per farmaci per malattia non rara, risultato peraltro in linea con le evidenze internazionali (**Figura 9**).

**Figura 9 • FMR (Farmaco Malattia Rara) vs FMnR (Farmaco Malattia non Rara): durata mediana degli step che compongono la procedura negoziale**



Il primo WS di EXPLORARE 2.0 si è posto due obiettivi, a partire dai risultati di EXPLORARE 1.0:

1. Comprendere l'effettiva presenza delle criticità esplicitate in **Figura 8**, riscontrabili negli studi clinici dei farmaci per le malattie rare che saranno presumibilmente lanciati sul mercato nel triennio 2024-2026 (**Elaborazione da Studi Clinici**).
2. Comprendere il posizionamento di soggetti istituzionali e *stakeholder* su quali criticità vadano "prioritizzate" e sugli strumenti necessari alla loro gestione al fine di fornire delle indicazioni utili a una loro mitigazione in un orizzonte di breve-medio termine (**Elaborazione da Survey**).

## 6.2 • ELABORAZIONI DA STUDI CLINICI

### 6.2.1 • Materiale e Metodi

L'analisi delle criticità osservate negli studi clinici a supporto dell'approvazione di farmaci per malattie rare ha previsto:

- una disamina delle criticità per la valutazione tecnico-scientifica e la definizione del prezzo e rimborso, desunte da Progetto EXPLORARE 1.0, disamina finalizzata a verificare per quali di queste criticità si può verificare la presenza dagli studi clinici;
- l'analisi di dettaglio degli studi clinici partendo dall'output dell'*Horizon Scanning* (**capitolo 5**) con identificazione dei farmaci per le malattie rare di cui si può presumere l'arrivo in Italia nel triennio 2024-2026.

Nello specifico, il tema è stato affrontato in tre *step*:

- **Step 1:** disamina della tracciabilità delle criticità negli studi clinici;
- **Step 2:** creazione di un *database* che integri l'*output* dell'*Horizon Scanning* con le informazioni reperibili mediante analisi di dettaglio degli studi clinici;
- **Step 3:** analisi dei dati mediante statistiche descrittive.

**Step 1:** disamina della tracciabilità delle criticità negli studi clinici

Partendo dall'*output* EXPLORARE 1.0 su criticità e soluzioni sia per la valutazione tecnico-scientifica sia per la definizione del P&R, si è proceduto con l'identificazione di quelle tracciabili mediante l'analisi degli studi clinici.

**Step 2:** creazione di un database che integri l'*output* dell'*Horizon Scanning* con le informazioni reperibili mediante analisi di dettaglio degli studi clinici

Questo step ha previsto la creazione di un database in *Microsoft Excel*<sup>®</sup> che, partendo dall'*output* dell'attività di *Horizon Scanning* di cui si è dato evidenza nel **capitolo 5** e dai dati/informazioni ritenuti di interesse sulla base dell'analisi svolta nello step 1, ha integrato per le 154 indicazioni le informazioni qui di seguito riportate.

- Classificazione del farmaco:
  1. Designazione orfana (Sì/No);
  2. Farmaco per malattia rara o ultra-rara;
  3. Classe del farmaco (NME – *New Molecular Entity*/Non NME/Biologico);
  4. Procedure Accelerate (*Breakthrough/Fast Track/PRIME*).
  
- Disegno dello studio:
  1. RCT – *Randomised Clinical Trial/Single Arm*;
  2. Nell'ambito degli RCT, *Double blind/Open-label*;
  3. Nell'ambito degli RCT, tipologia di Comparatore (Attivo/Placebo).
  
- Tipologia di *Endpoint*:
  1. Primari (*Overall Survival/Safety/Endpoint* surrogati);
  2. PROM – *Patient Reported Outcome Measures* (Specifici per patologia/Generici/Entrambi).

Tali informazioni sono state raccolte consultando gli studi di riferimento di ogni molecola reperiti su *EU Clinical Trial Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>, ultimo accesso 08/03/2024) e/o *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov/>, ultimo accesso 08/03/2024).

**Step 3:** analisi dei dati mediante statistiche descrittive

Con l'ultimo step è stata svolta un'analisi dei dati raccolti mediante statistiche descrittive (frequenza assoluta e relativa).

L'analisi mediante statistiche descrittive ha interessato dapprima il campione complessivo rispetto ai seguenti *item*:

- RCT vs *Single Arm*.
- Doppio cieco vs *Open-label*.
- Comparatore attivo vs Placebo (solo per RCT).
- Sopravvivenza vs Altri *endpoint* primari.
- No PROMs vs Sì PROMs.
- PROMs specifici vs PROMs generici vs ENTRAMBI.

In secondo luogo, sono state condotte delle analisi *ad hoc* per le seguenti sottocategorie sempre in funzione degli *item* sopra elencati.

- Aree terapeutiche (ematologia, onco-ematologia, oncologia, area metabolica, area immunologica, altro).
- Biologico vs Non Biologico.
- Malattia Rara vs Ultra-rara.
- Farmaco Orfano vs Non Orfano.
- Fase III vs Altra Fase.

La figura seguente (**Figura 10**) restituisce una sintesi grafica degli *step* seguiti per il raggiungimento del primo obiettivo.

**Figura 10** • Step della Ricerca



### 6.2.2 • Risultati

La **Tabella 7** riporta una mappatura delle criticità derivanti da EXPLORARE 1.0 tracciabili attraverso studi clinici. Laddove è stata identificata una tracciabilità è stata indicato l'item/l'informazione indagata durante l'analisi degli studi clinici.

**Tabella 7 • Criticità e relativa tracciabilità in studi clinici, desunte da EXPLORARE 1.0**

VALUTAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA		DEFINIZIONE P&R	
CRITICITÀ	TRACCIABILITÀ	CRITICITÀ	TRACCIABILITÀ
Difficoltà nella definizione delle Malattie Rare	Tracciabile (Designazione Orfana)	Valorizzazione della riduzione dei costi diretti e indiretti.	Non tracciabile
Incertezza epidemiologica	Non tracciabile	Peso dei dati sulla qualità della vita (QoL) in sede negoziale.	Non tracciabile il peso, tracciabile la presenza di PROM come <i>endpoint</i> (secondari)
Robustezza degli studi registrativi – bracci di controllo	Tracciabile (Tipologia di studio)	Robustezza degli studi registrativi – bracci di controllo	Tracciabile (Tipologia di studio)
Robustezza degli studi registrativi – <i>Endpoint</i>	Tracciabile (Tipologia di <i>endpoint</i> )	Assenza di linee guida che definiscano quali valutazioni economiche siano più appropriate	Non tracciabile
Valutazioni AIFA sui comparatori	Non tracciabile	Estensione di indicazione rara-rara, con effetto sugli sconti per entrambe le indicazioni	Non tracciabile
Durata limitata degli studi clinici	Non Tracciabile	Bisogno terapeutico elevato: quali considerazioni comporta in sede negoziale	Non tracciabile
Inadeguatezza degli attuali programmi di <i>Early Access</i>	Tracciabile (Inserimento in Liste di Accesso Precoce, laddove esistenti)	Nel contesto attuale, ridotto utilizzo dei MEA <i>outcome-based</i> (utili a gestire l'incertezza negoziale)	Non tracciabile
Difficoltà nella gestione delle malattie ultra-rare	Tracciabile (Indicazione ultra-rara)	Scarsa trasparenza sui criteri di costruzione del prezzo richiesto da parte dell'impresa farmaceutica e di assegnazione del prezzo rimborsato da parte dell'agenzia regolatoria	Non tracciabile
Qualità non sempre elevata dei dati pre-clinici e traslazionali	Non tracciabile		
<b>TOTALE TRACCIABILI</b>	<b>5 Tracciabili /9</b>	<b>TOTALE TRACCIABILI</b>	<b>1 Tracciabile /8</b>

Come era prevedibile, gran parte delle criticità rintracciabili dagli studi clinici si riferiscono alla componente tecnico-scientifica, essendo quella economica collegata ai costi, alla dimensione della popolazione *target* ed all'incertezza sulle evidenze all'accesso, tutti aspetti che non possono essere direttamente acquisiti dagli studi clinici. I costi non vengono rilevati, a meno di studi paralleli con raccolta dati sulle prestazioni erogate (cosiddetti studi *piggy-back*). La dimensione della popolazione *target* non è rintracciabile dagli studi clinici, per i quali è nota solo la popolazione reclutata. In linea di principio l'incertezza su entità, durabilità e generalizzabilità degli effetti è desumibile dagli studi, ma richiede un'interpretazione delle evidenze disponibili.

La **Figura 11** fornisce un quadro complessivo delle caratteristiche dei farmaci/indicazioni incluse per area terapeutica interessata, tipologia e inclusione in programmi di accesso accelerato.

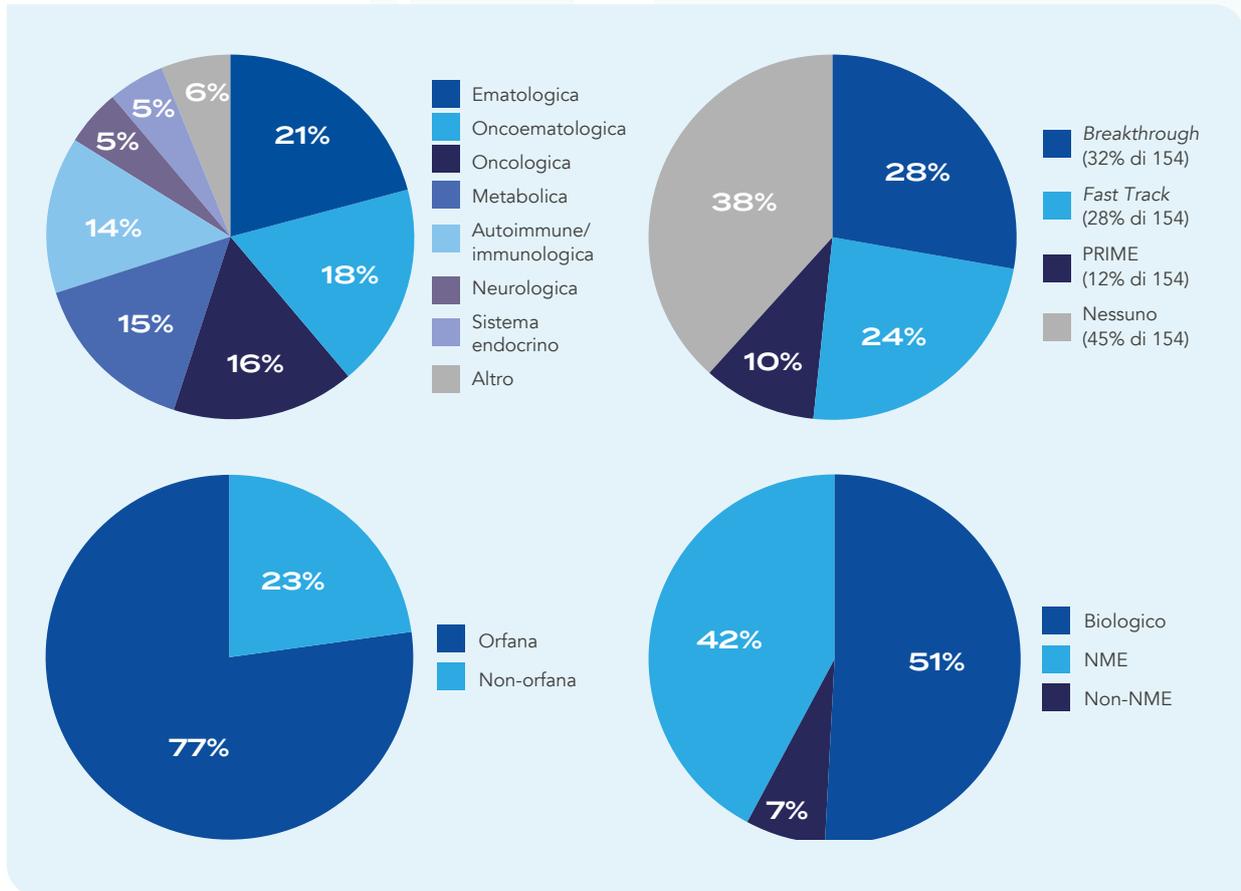
Le prime tre aree terapeutiche per numerosità di indicazioni in approvazione sono ematologia, onco-ematologia e oncologia. In particolare, l'area ematologica rappresenta il 21% del totale, l'area onco-ematologica il 18% e l'area oncologica il 16%. Complessivamente, le aree terapeutiche sopra menzionate rappresentano più del 50% del totale analizzato. Altre aree interessate da numero farmaci per malattie rare in sviluppo sono quella metabolica (15%) e autoimmune/immunologica (14%).

I farmaci in *pipeline* sono per il 51% biologici, per il 42% farmaci derivati da sintesi chimica e qualificati come *New Molecular Entity* (NME) e per il 7% non qualificati come nuova molecola.

Su 154 indicazioni, 119 (77%) possiedono, per il relativo farmaco, la designazione di orfano. Secondo la normativa comunitaria, la designazione di farmaco orfano è possibile per farmaci per patologie che colpiscono 5 persone ogni 10.000 abitanti (malattie rare), patologie severe - che mettono in pericolo la vita o debilitanti in modo cronico - e per le quali non esistono trattamenti validi o, se già disponibili, il nuovo farmaco fornisce un beneficio clinico significativo. L'8% dei farmaci inclusi nel *panel* è destinato a patologie ultra-rare (meno di 2 persone ogni 100.000 abitanti), per le quali è prevista la possibilità di approvazione in circostanze eccezionali e, come sopra ricordato, vengono previste importanti eccezioni all'uso di valori-soglia alla costo-efficacia, laddove presenti.

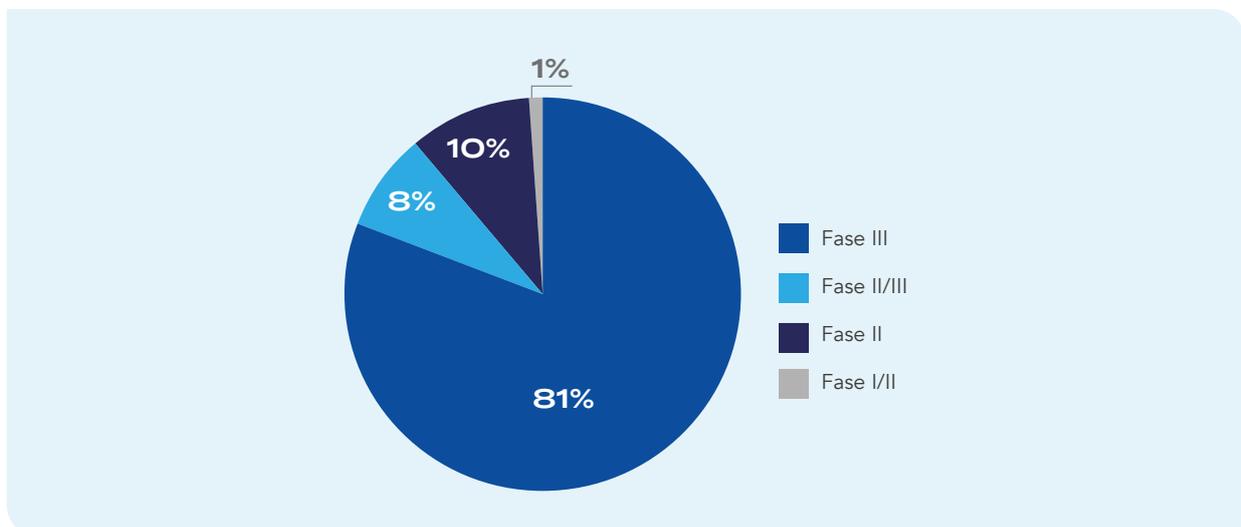
Per più della metà dei farmaci analizzati è stata poi accolta la richiesta di inserimento in programmi di "accelerated approval" (*Fast Track* e *Breakthrough* in USA; PRIME in UE). Si osserva come il numero di osservazioni risulti superiore rispetto al totale, poiché un farmaco/indicazione può essere inserito contemporaneamente in più programmi di approvazione accelerata.

**Figura 11** • Caratteristiche dei farmaci/indicazioni inclusi per *target* terapeutico, tipologia di farmaco ed inclusione in programmi di accesso accelerato



Più dell'80% degli studi in *pipeline* per malattie rare viene qualificato come studio di Fase III (**Figura 12**), aspetto abbastanza sorprendente vista la possibilità di approvare farmaci a designazione orfana (che rappresentano la maggior parte di farmaci ad indicazione rara) con studi di Fase II (approvazione condizionata).

**Figura 12** • Studi clinici per fase

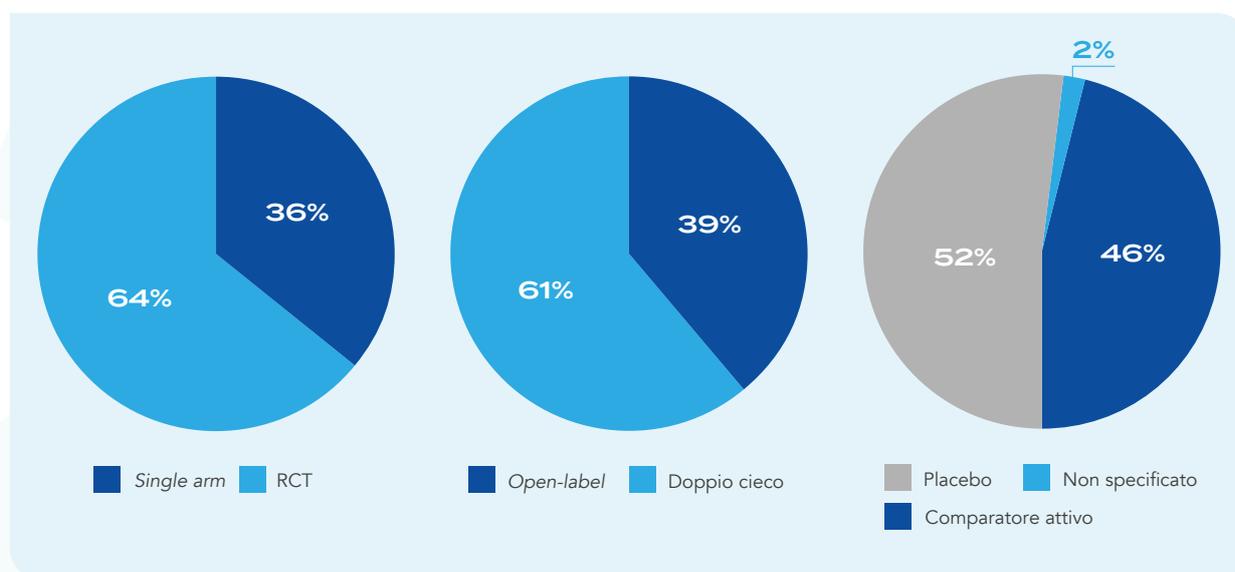


Anche con riferimento al disegno degli studi, i risultati non sono del tutto in linea con le attese. Solo il 36% degli studi sperimentali è costituito da studi a braccio singolo. La frequenza attesa era decisamente più elevata, trattandosi in gran parte di farmaci orfani, per i quali non dovrebbero esserci valide alternative terapeutiche e l'uso di placebo come comparatore, essendo malattie gravi, potrebbe non essere considerato eticamente accettabile. Gli studi a braccio singolo sono peraltro un aspetto particolarmente critico per i pagatori al momento della valutazione, non essendoci alcuna valutazione comparativa diretta (cfr. *supra*).

Ben il 64% è quindi rappresentato da studi randomizzati e controllati, di cui in quasi il 50%, il confronto è stato effettuato verso comparatore attivo (**Figura 14**). Non solo, quindi, gli studi a braccio singolo rappresentano una minoranza degli studi registrativi ma per circa un terzo dei casi il farmaco per malattia rara viene approvato con studi di confronto rispetto a comparatore attivo.

Sempre con riferimento al disegno degli RCT, si osserva una prevalenza di studi in doppio cieco (61%) rispetto agli *open-label* (**Figura 13**): si tratta di uno degli elementi chiave nella valutazione della qualità degli studi clinici basato sul metodo GRADE, metodo utilizzato per la valutazione dell'innovatività.

**Figura 13** • Disegno degli studi analizzati (n=154)



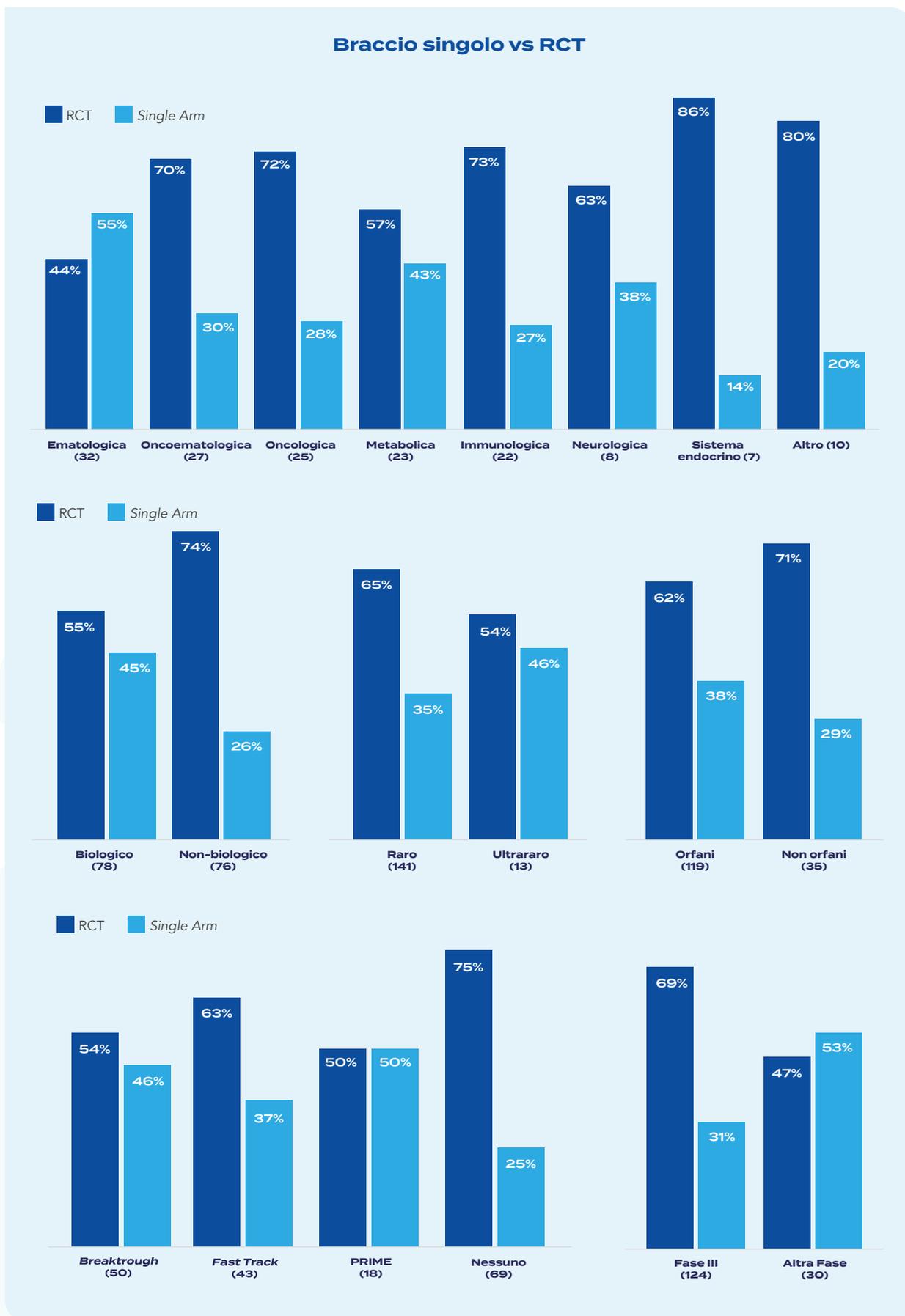
Gli studi disegnati come RCT sono più numerosi, in linea con le attese, in Fase III e, con l'eccezione dell'area ematologica, in tutte le aree terapeutiche (**Figura 14**). Si osserva, inoltre, come la designazione orfana non impatti in modo sostanziale sul disegno dello studio, come ci si potrebbe attendere, vista la presunta assenza di valide alternative terapeutiche: gli RCT sono più numerosi sia per i farmaci con designazione orfana (62%) sia per quelli senza (71%) (**Figura 14**). I dati per farmaci ad indicazione ultra-rara mostrano, per quanto complessivamente in numero esiguo, un maggiore bilanciamento tra RCT e studi a braccio singolo (**Figura 14**).

Come sopra evidenziato, gli studi comparativi prevedono per il 52% placebo e per il 46% un comparatore attivo. L'uso di un comparatore attivo è prevalente nell'area oncologica ed onco-

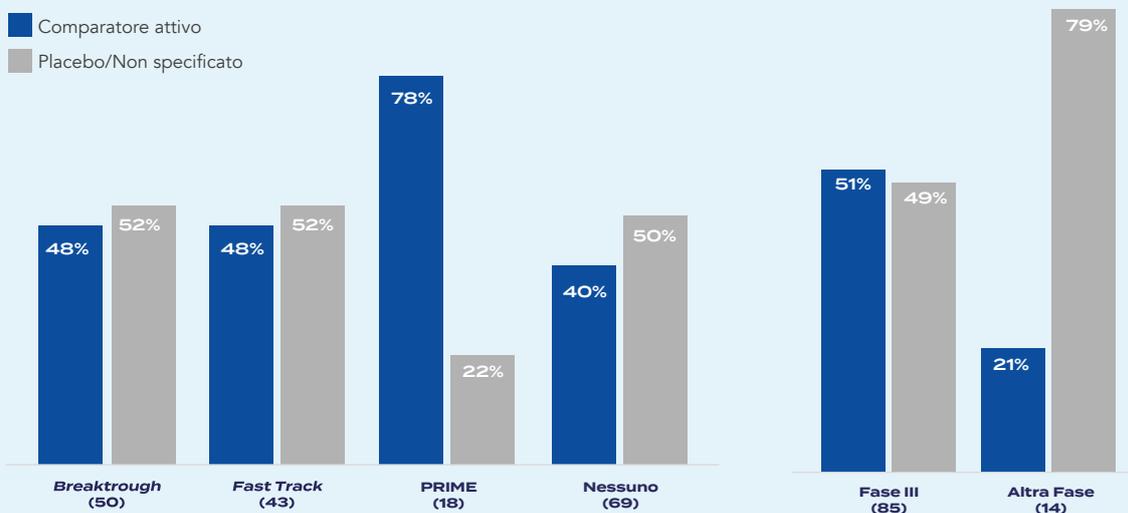
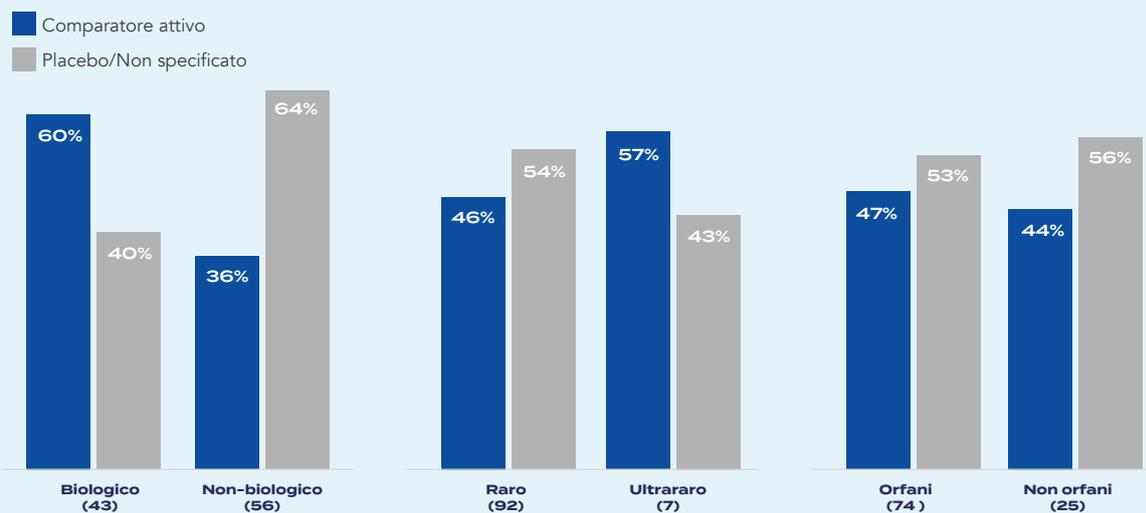
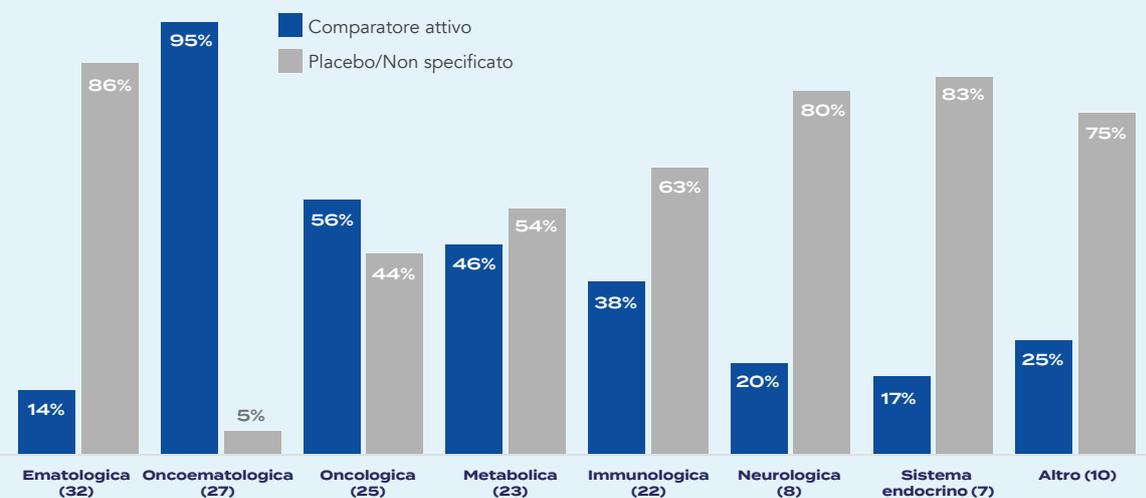
ematologica dove è noto sia eticamente poco accettato l'uso di placebo nel braccio di controllo. Il confronto verso il placebo, invece, è più frequente in ambito ematologico e nelle restanti aree terapeutiche. Il confronto verso un comparatore attivo prevale negli RCT di Fase III, farmaci biologici e negli studi che interessano patologie ultra-rare (il cui dato però risente di un numero molto ridotto di osservazioni). Non vi sono differenze significative per altri sotto-gruppi (**Figura 14**).

Come sopra specificato, il 61% degli studi prevede il doppio cieco nella randomizzazione dei pazienti. Tale risultato è presente in tutte le aree terapeutiche escluse quella oncologica e onco-ematologica e, in generale, per tutte le tipologie di farmaci. Gli studi *open label* sono più numerosi solo per i farmaci biologici, risultato non sorprendente in quanto non è possibile il mascheramento se il comparatore ha una modalità di somministrazione non parenterale (**Figura 14**).

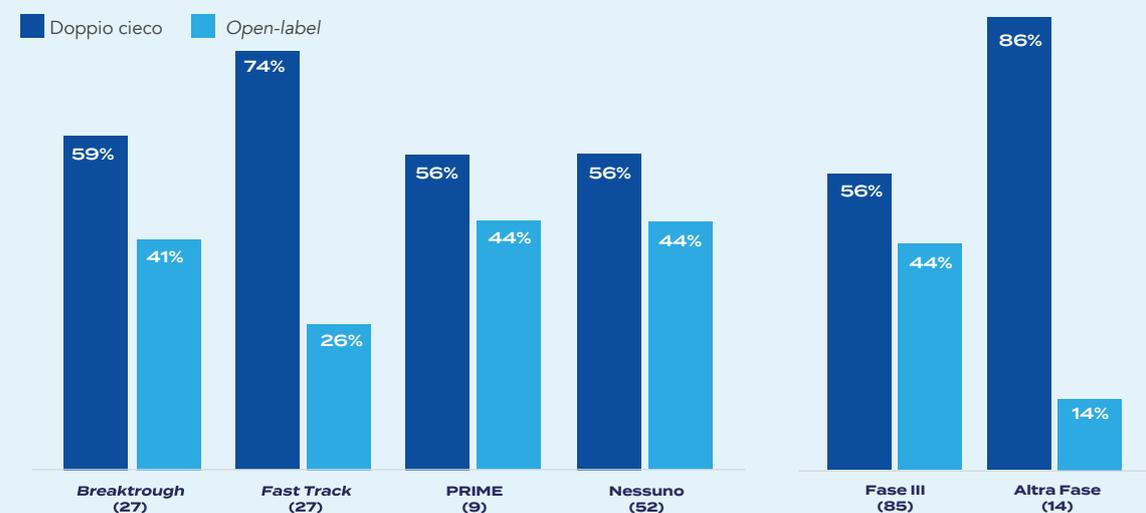
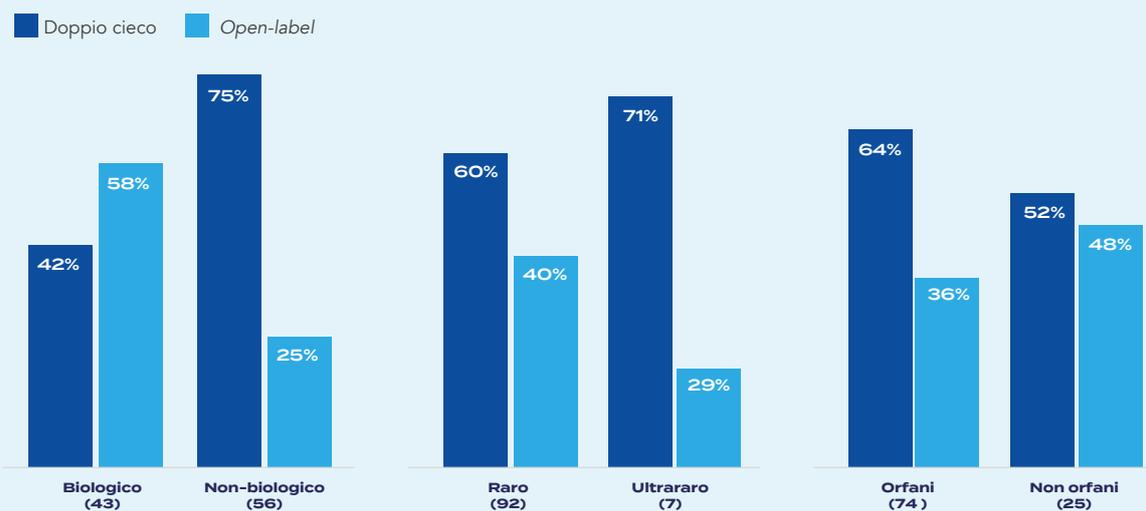
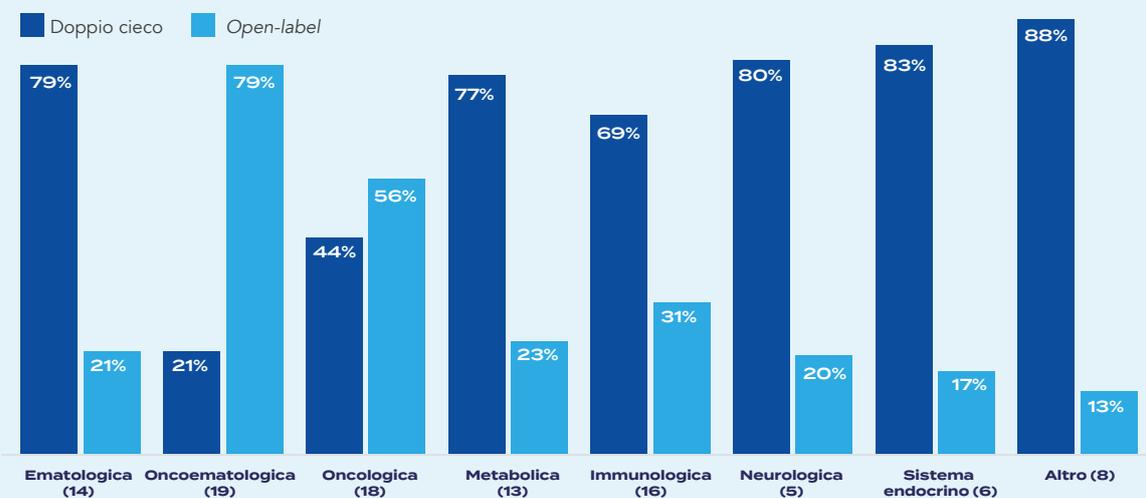
**Figura 14 •** Disegno degli studi per fase, area terapeutica e tipologia di farmaco



RCT: Braccio di controllo



RCT: Doppio cieco vs open-label

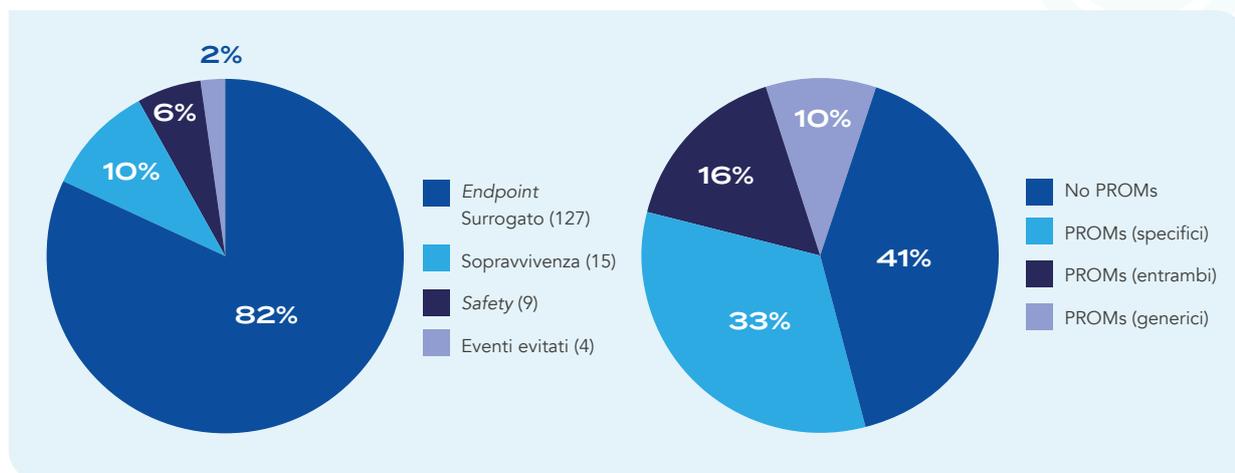


Un'altra area di interesse riguarda gli *endpoint* primari utilizzati e l'uso di PROM come *endpoint* (secondari).

In termini generali, si osserva, come già indicato in letteratura, una netta prevalenza di *endpoint* surrogati come *endpoint* primari (82% del totale). La sopravvivenza rappresenta l'*endpoint* primario nel 10% degli studi, mentre eventi evitati (ricoveri) ed effetti collaterali sono inclusi tra gli *endpoint* primari, rispettivamente nel 2% e nel 6% degli studi (**Figura 15**). La netta prevalenza di *endpoint* non finali richiede, laddove sia richiesto, estrapolazioni per la stima della sopravvivenza attesa, particolarmente complesse se la *surrogacy* dell'*endpoint* di fatto poggia su dati non robusti. L'uso di questi *endpoint* si può tradurre quindi in un incremento dell'incertezza in fase di valutazione ai fini della negoziazione del P&R.

L'uso di PROM tra gli *endpoint* (secondari), è, come noto, particolarmente indicato quando la malattia ha un effetto importante sulla QoL correlata allo stato di salute. I PROM possono essere specifici di patologia (particolarmente utili per una valutazione riferita in modo più proprio alle dimensioni della qualità intaccate dalla patologia stessa) o generici (indicati per valutazione dei QALY). Il 59% degli studi in *pipeline* include i PROM tra gli *endpoint* secondari: nel 33% si tratta di PROM specifici, nel 10% generici e negli altri casi sono inclusi entrambi (**Figura 15**).

**Figura 15** • *Endpoint* utilizzati negli studi clinici (primario e uso di PROM)



La tipologia di farmaco, la classificazione della patologia, la designazione orfana e il ricorso a procedure accelerate di accesso influenzano parzialmente la scelta degli *endpoint*.

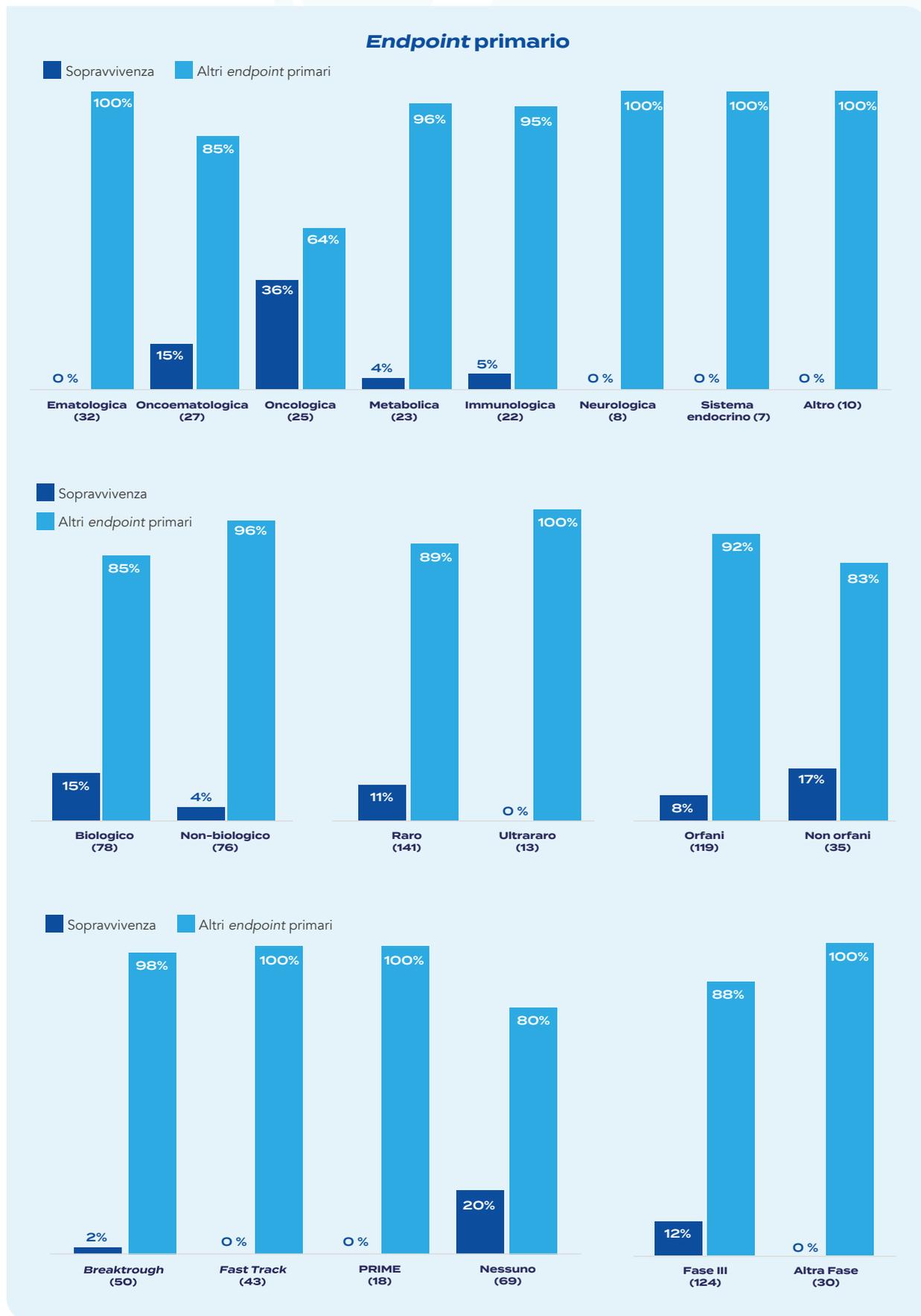
Con riferimento agli *endpoint* primari, per tutti i *cluster* prevale il ricorso a *endpoint* surrogati (**Figura 16**). L'utilizzo della sopravvivenza come *endpoint* primario si riscontra per farmaci biologici e in gran parte nell'area oncologica ed onco-ematologica, segno che il *setting* in cui avviene il lancio di tali farmaci è, almeno in parte, quello avanzato (**Figura 16**). La sopravvivenza è utilizzata come *endpoint* primario solo negli studi di Fase III (dove comunque prevalgono nettamente gli *endpoint* surrogati) e, con maggiore prevalenza, nei farmaci/indicazioni che non sono inclusi in programmi di approvazione accelerata (**Figura 16**). Quest'ultimo dato è abbastanza sorprendente: tali programmi sono stati introdotti per accelerare i processi approvativi in

presenza di un elevato bisogno insoddisfatto, ovvero in assenza di alternative terapeutiche, per i quali è più incerta la validazione della *surrogacy*. Di conseguenza, a parità di altri aspetti, l'uso di *endpoint* finali potrebbe essere più indicato. Non ci sono studi che utilizzino la sopravvivenza come *endpoint* primario nel caso di malattie ultra-rare e l'uso di *endpoint* surrogati è ancor più frequente nei farmaci orfani (92%) rispetto ai non orfani (83%) (**Figura 16**).

Rispetto ai PROM è interessante osservare come il loro utilizzo come *endpoint* (secondari) sia:

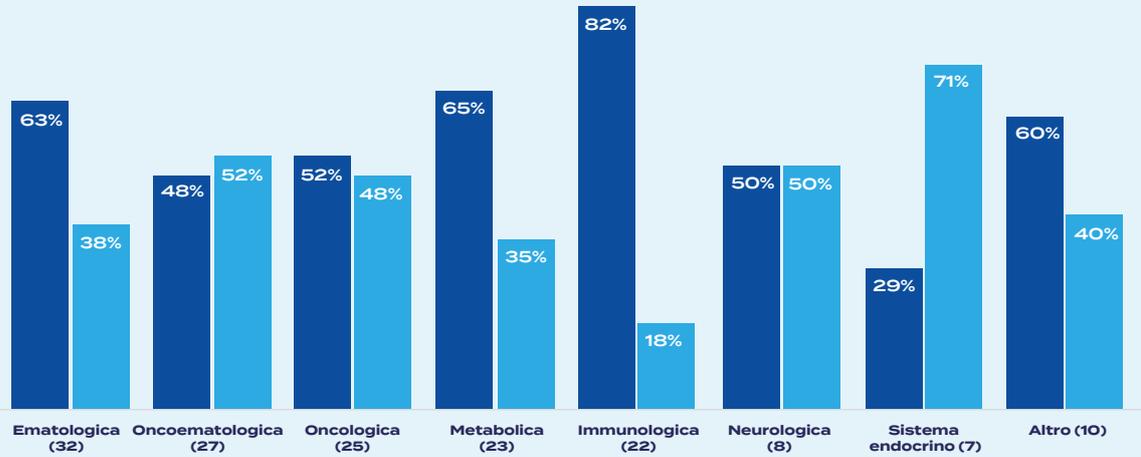
- più frequente nelle patologie autoimmuni, in quelle metaboliche, ematologiche ed oncologiche, mentre sia meno frequente nell'ambito delle patologie del sistema endocrino;
- meno frequente nei farmaci a designazione orfana (ma più frequente per il *target* ultra-raro), il che da una parte sorprende essendo il *target* di una patologia grave e dall'altra può essere compreso alla luce delle difficoltà di disporre di scale di misurazione della QoL correlata allo stato di salute;
- più frequente negli studi di Fase III, risultato atteso visto che in Fase III viene spesso arricchito il set di *endpoint* utilizzati, integrando le evidenze raccolte con la prospettiva dei pazienti.

**Figura 16 • Endpoint utilizzati negli studi clinici per fase, area terapeutica e tipologia di farmaco**

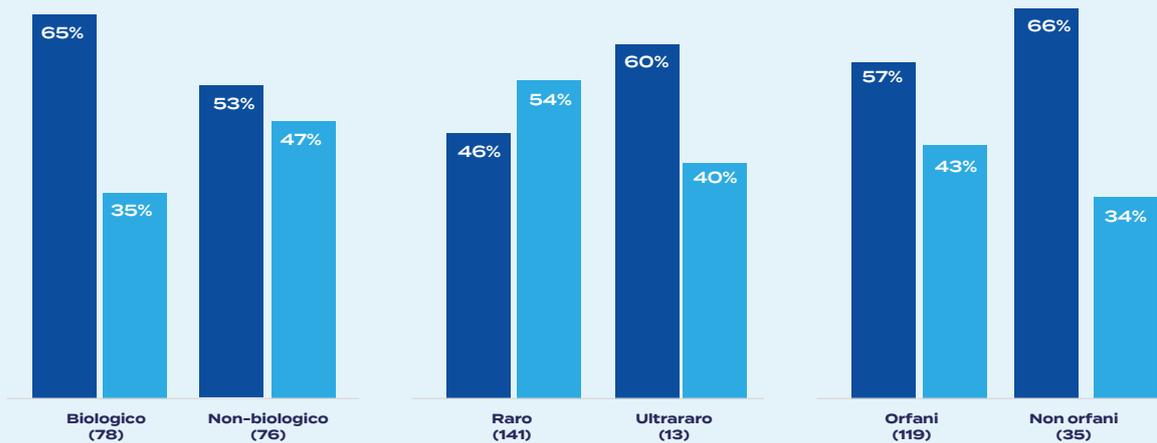


### Uso di PROM

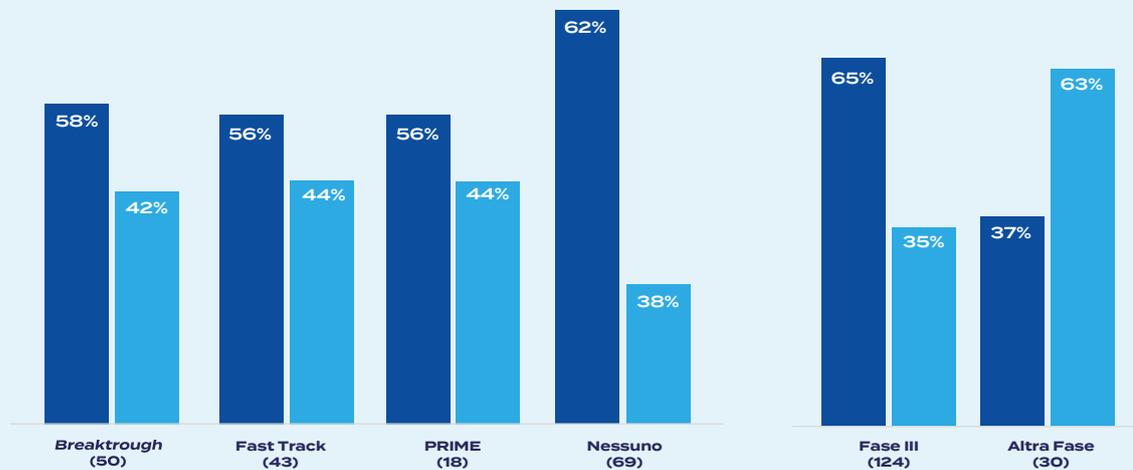
■ Sì PROM    ■ No PROM



■ Sì PROM    ■ No PROM



■ Sì PROM    ■ No PROM



## 6.3 • ELABORAZIONI DA SURVEY

### 6.3.1 • Materiale e Metodi

Come già specificato, il secondo obiettivo è quello di intercettare l'opinione di diversi *stakeholder* (istituzioni nazionali e regionali, referenti di imprese e di associazioni dei pazienti, ricercatori ed esperti in materia di accesso ai farmaci) sulla rilevanza delle criticità emerse da EXPLORARE 1.0 e gli strumenti necessari alla loro gestione. L'oggetto è stato sia la componente di valutazione tecnico-scientifica (*assessment*) sia il processo di negoziazione di P&R.

La raccolta delle opinioni degli esperti è avvenuta tramite somministrazione di un questionario strutturato su *item* identificati come rilevanti, attraverso la combinazione di richieste di *ranking* delle risposte e livello di accordo su una serie di affermazioni collegate al tema in oggetto (Scala di *Likert*)<sup>26</sup>. Nello specifico, gli *step* sono stati i seguenti:

- **step 1:** definizione dei contenuti e strutturazione della *survey*;
- **step 2:** identificazione dei *responder* e somministrazione del questionario;
- **step 3:** elaborazione ed analisi delle risposte.

#### **Step 1:** definizione dei contenuti e strutturazione della *survey*

Il questionario (**cf. Appendice**) è composto da 20 domande in cui si è richiesto ai *responder* di:

- ordinare per importanza (frequenza e rilevanza) gli aspetti critici degli studi clinici per i farmaci per malattie rare dal punto di vista di chi valuta l'ammissione al rimborso e negozia il prezzo;
- ordinare azioni volte a semplificare e rendere più riproducibili le valutazioni dei farmaci per malattie rare per grado di utilità allo scopo;
- ordinare per importanza (frequenza e rilevanza) i problemi che si pongono per raggiungere un accordo sul P&R dei farmaci per malattie rare;
- ordinare azioni finalizzate a raggiungere un accordo su P&R, per grado di utilità allo scopo;
- ordinare interventi sul processo negoziale finalizzati a raggiungere un accordo su P&R, per grado di utilità allo scopo;
- esprimere il grado di accordo su alcuni *statement* riferiti all'accesso dei farmaci per malattie rare. Tale accordo è stato raccolto utilizzando una scala *Likert* a 4 Livelli (da 1 - totalmente in disaccordo a 4 - totalmente d'accordo).

Con riferimento alle domande di *ranking* è stato chiesto di fornire un rationale e di individuare eventuali altri elementi non inclusi e rilevanti nella prospettiva del *responder*. Per la domanda finalizzata a raccogliere il grado di accordo si è chiesto di fornire un rationale in caso di mancato o parziale accordo e ulteriori elementi di riflessione sulla complessità degli *statement*.

Le domande sono state precedute da una sintetica descrizione del rationale della *survey* e da un'indicazione dei tempi attesi di risposta (30-40 minuti).

### Step 2: somministrazione della survey

La survey è stata rivolta a un *panel* di 78 *responder* con differenti ruoli:

- 15 soggetti istituzionali a livello nazionale (AIFA – HTA, *Horizon Scanning* e Malattie rare), ISS, Società scientifiche (SIFO, SIHTA e SIF), Rappresentanti di associazioni industriali (referenti per le malattie rare di Farindustria e AssoBiotech), Associazioni di pazienti (UNIAMO, FAVO, La Lampada di Aladino);
- 22 referenti dei servizi farmaceutici regionali;
- 20 referenti regionali per le malattie rare;
- 22 referenti coinvolti nelle attività progettuali di EXPLORARE (universitari, consulenti, imprese, aziende sanitarie).

Il questionario è stato somministrato *online* utilizzando *Microsoft Forms*. L'invito alla compilazione è stato inviato a mezzo *mail*. La survey è stata somministrata in un arco temporale compreso tra dicembre 2023 e gennaio 2024. Sono state effettuate due *recall*.

Il questionario è stato compilato in forma anonima ed ai *responder* è stato chiesto di qualificarsi come appartenenti a: istituzioni pubbliche centrali (es. AIFA/ISS), Regioni, Aziende sanitarie, Imprese farmaceutiche, Società scientifiche, Associazioni pazienti, Altro.

### Step 3: rielaborazione delle risposte

I dati sono stati elaborati attraverso statistiche descrittive. Dato il tasso di risposta (cfr. *infra*), si è ritenuto opportuno:

- effettuare elaborazioni complessive e non per sottogruppo di *responder*;
- riportare un dato medio sul *ranking* ed una distribuzione percentuale sul livello di accordo.

La figura seguente (**Figura 17**) restituisce una sintesi grafica degli *step* seguiti per il raggiungimento del secondo obiettivo.

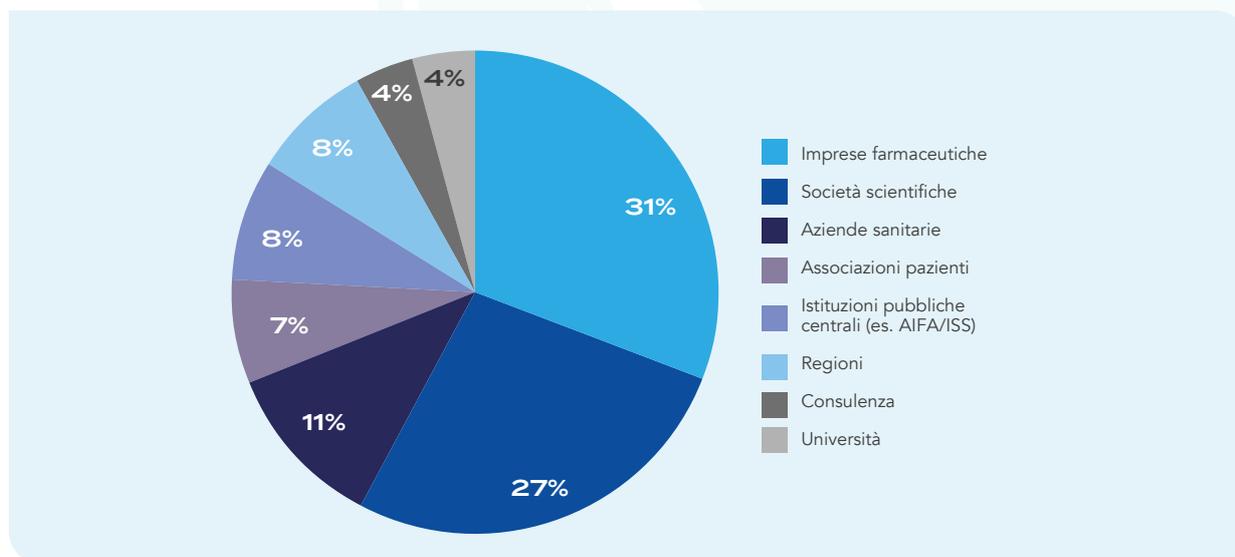
**Figura 17** • Step seguiti per il secondo obiettivo



### 6.3.2 • Risultati

Il tasso di risposta alla survey è stato del 33% (26 responder su 79), con un'importante variabilità in termini di ruolo di appartenenza dei responder. Il 31% dei responder ha dichiarato di essere referente di aziende farmaceutiche. La seconda categoria più rappresentata (27%) è quella delle società scientifiche (Figura 18). Particolarmente limitato è stato il contributo di soggetti istituzionali e, in particolare, dei referenti regionali per l'assistenza farmaceutica. Questo dato spiega la scelta di non effettuare analisi per sottogruppi e la necessità di porre molta attenzione ad analisi interpretative dei dati.

**Figura 18 • Responder suddivisi per appartenenza dichiarata**



La Figura 19 illustra il ranking sulla rilevanza degli aspetti critici degli studi clinici per i farmaci per malattie rare, dal punto di vista di chi valuta l'ammissione al rimborso e negozia il prezzo.

**Figura 19 • Punteggio medio attribuito alla rilevanza degli aspetti critici degli studi clinici**



La presenza di studi a braccio singolo risulta l'elemento più critico (punteggio medio di priorità 3,0), che si traduce nell'assenza di un comparatore (punteggio medio 3,3), comportando la necessità di effettuare un confronto indiretto. Al terzo gradino della scala di rilevanza delle criticità degli studi clinici si colloca il ricorso a *endpoint* surrogati non validati (punteggio medio 3,4), con una conseguente incertezza sulla loro capacità predittiva degli esiti finali (sopravvivenza e QoL) e una minore confidenza sulla rilevanza clinica (punteggio medio 4,5). Il numero limitato di pazienti è il quarto elemento critico in ordine di rilevanza (punteggio medio 4), mentre la durata limitata dello studio ed il suo impatto in termini di incertezza sulla durabilità degli effetti ha un punteggio medio di 4,5 come priorità. L'assenza di PROMs è considerata in media la minore criticità, in quanto la loro presenza è valutata come importante quando la QoL è un aspetto rilevante della patologia. Il rationale dell'ordine di priorità è stato efficacemente definito da un *responder* "La presenza di studi senza comparatore e braccio singolo rappresentano il primo elemento critico in quanto ciò richiede, in presenza di comparatori attivi, un confronto indiretto. Poi viene l'incertezza sugli *endpoint* surrogati (peraltro il tema *surrogacy* è un problema diffuso). Successivamente durata e numero limitato di pazienti (che condizionano la robustezza delle evidenze e le valutazioni sulla persistenza degli effetti). Sui PROMs la mia attesa è che ci siano quando servono".

Tra i fattori critici aggiuntivi suggeriti dai *responder* vi sono:

- la mancanza di evidenze sulla / la difficoltà di confronto con la storia naturale della malattia;
- una conoscenza limitata dei bisogni insoddisfatti e del carico della malattia.

**Figura 20** • Punteggio medio attribuito alle azioni utili alla semplificazione e riproducibilità delle valutazioni dei farmaci per le malattie rare

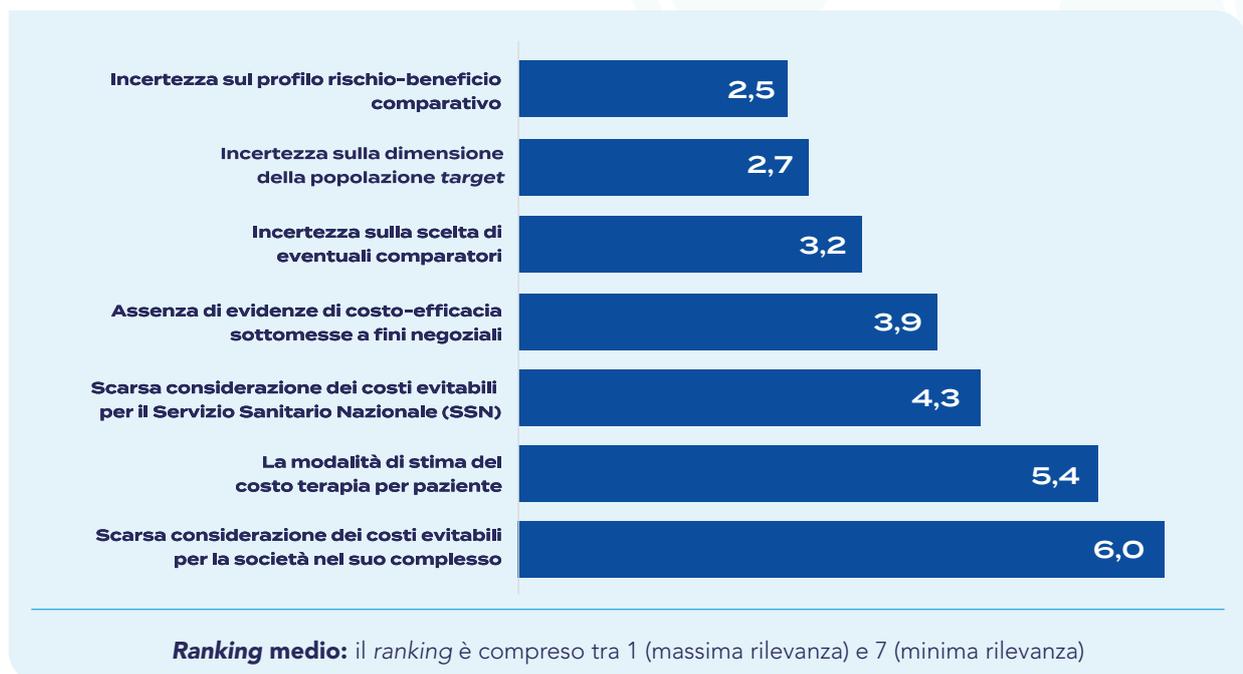


I *responder* hanno mostrato una grande incertezza sul *ranking* degli interventi per correggere gli elementi di criticità sopra elencati. Infatti, i punteggi medi non si discostano molto gli uni dagli altri (**Figura 20**). Anche in questo caso l'indicazione di un *responder* è molto efficace: "Si ritiene pertanto che tutte le azioni siano importanti. Elemento prioritario sul quale sarebbe opportuno intervenire è individuabile nella disponibilità di maggiori indicazioni da seguire già durante la fase di progettazione dello studio clinico". In altri termini, gli elementi individuati possono guidare il disegno dello studio clinico per renderlo più consono ai requisiti dell'accesso.

Altri suggerimenti includono:

- la necessità di chiarire tempistiche e modalità della negoziazione del P&R, gestendo gli effetti del Regolamento Europeo sull'HTA;
- il confronto non solo con le Reti Europee di Riferimento (ERN), ma anche con soggetti che effettuano valutazioni delle tecnologie sanitarie (HTA) e centri di riferimento per le malattie rare;
- linee guida per gli studi a bracci sintetici;
- la promozione di registri e studi osservazionali sullo *Standard of Care* (SoC).

**Figura 21** • Punteggio medio attribuito agli ostacoli al raggiungimento di un accordo sul P&R

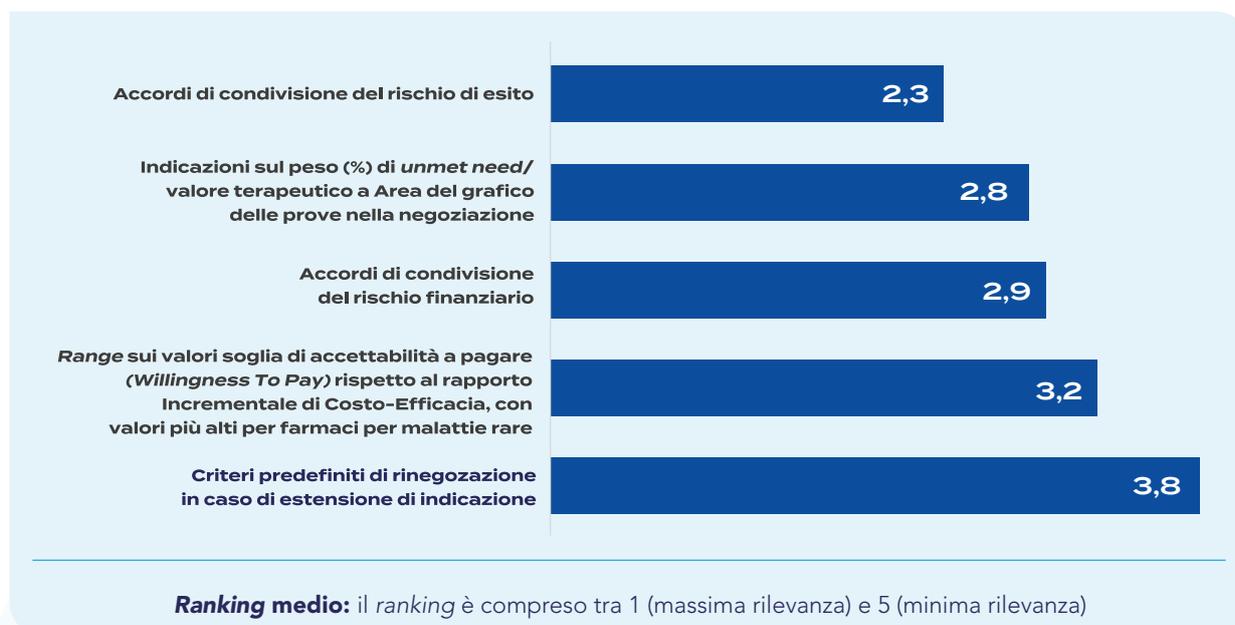


I *responder* mostrano una sostanziale uniformità nell'attribuzione del *ranking* degli ostacoli al raggiungimento di un accordo di P&R (**Figura 21**). I tre problemi più critici sono l'incetezza sul profilo rischio-beneficio comparativo (punteggio medio 2,5), sulle dimensioni della popolazione *target* (punteggio medio 2,7) e sui comparatori (punteggio medio 3,2). Segue l'assenza di evidenze di costo-efficacia sottomesse a fini negoziali (si ricorda che il *Dossier* di P&R prevede che proprio per i farmaci per malattie rare la costo-efficacia sia particolarmente utile, data la necessità di ancorare a valori di costo-efficacia accettabili terapie con prezzo e costi elevati) e la scarsa considerazione dei costi evitabili derivanti dall'introduzione del nuovo farmaco, soprattutto nella prospettiva del SSN.

Uno degli ulteriori elementi di complessità citato dai *responder* è la difficoltà di negoziare un prezzo che potrebbe diventare un *benchmark* per altri farmaci per malattie rare simili per epidemiologia, gravità ed effettivo *unmet need*.

Molto interessanti sono anche le indicazioni sugli strumenti a supporto del raggiungimento di un accordo di P&R (**Figura 22**) e di ottimizzazione del processo negoziale (**Figura 23**).

**Figura 22** • Punteggio medio attribuito agli strumenti utili a raggiungere un accordo sul P&R



Una prima osservazione è il ruolo rilevante attribuito ad accordi di condivisione del rischio, soprattutto *outcome-based*, aspetto già richiamato in letteratura<sup>25</sup> e rispetto al quale l'Italia ha intrapreso, al contrario, un percorso di smantellamento. È stata altresì evidenziata l'importanza di stabilire e di rendere noto un peso predeterminato per i diversi elementi di valutazione ai fini negoziali, come il bisogno insoddisfatto (*unmet need*) e il valore terapeutico aggiunto, sebbene non così facilmente perseguibile nell'ambito delle malattie rare, anche alcuni *responder* ne hanno sottolineato l'impraticabilità.

Altri strumenti suggeriti includono l'implementazione strutturata di programmi di *Early Access* o il superamento dei tetti sulla spesa farmaceutica.

**Figura 23** • Punteggio medio attribuito agli interventi sul processo negoziale

Infine, riguardo agli interventi sul processo negoziale, le indicazioni sono abbastanza chiare. L'istituzione di *scoping meeting* tra aziende farmaceutiche e AIFA, prima però della sottomissione del Dossier di P&R (cosa non prevista dal DM 2/8/2019) è l'intervento ritenuto più rilevante. La semplificazione dell'attività della CSE (Commissione Scientifico-Economica), affidando agli Uffici AIFA la gestione dei *dossier* meno complessi (come quelli su nuove formulazioni/dosaggi) è il secondo intervento per rilevanza percepita. Segue la definizione a priori della tempistica per deduzioni e controdeduzioni, nel processo negoziale e l'accesso delle imprese alle valutazioni di CSE e Uffici competenti incluse le revisioni dei modelli economici. Ulteriori suggerimenti dei *responder* includono la valutazione e pubblicazione del *ranking* relativo ad *unmet need*, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove per tutti i nuovi farmaci/indicazioni (e non solo per quelli per i quali viene richiesta l'innovatività).

Ai *responder* è stato poi chiesto di esprimere il grado di accordo su alcuni *statement* riferiti all'accesso dei farmaci per malattie rare. La **Tabella 8** riporta tali *statement* in ordine decrescente di accordo, ovvero dallo *statement* con incidenza maggiore a quello con incidenza minore di coloro che hanno espresso un totale accordo.

**Tabella 8** • Grado di accordo su *statement* di sintesi (*statement* raggruppati con colori differenti per convergenza di contenuto)

<b>Statement</b>	<b>Totalmente in accordo</b>	<b>Abbastanza in accordo</b>	<b>Abbastanza in disaccordo</b>	<b>Totalmente in disaccordo</b>
Il <i>ranking</i> su bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove dovrebbe essere definito e pubblicato anche per i farmaci per i quali non è stata fatta domanda di innovatività	19	4	2	0
È opportuno definire criteri più specifici per la rinegoziazione dei prezzi in caso di estensione di indicazione, visto l'uso sistematico di un approccio <i>blended</i>	18	6	1	0
Se venisse definito un valore soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia dei farmaci, questo dovrebbe essere più elevato per i farmaci per malattie rare	15	9	1	0
I report tecnico-economici di AIFA (ora disponibili per alcune terapie avanzate) dovrebbero essere pubblicati per tutti i farmaci/indicazioni innovativi o per i quali è stato individuato un bisogno terapeutico e/o valore terapeutico aggiunto massimo o importante e, nel caso di mancata pubblicazione, specificarne la motivazione	15	7	3	0
L'impatto sulla qualità di vita collegata allo stato di salute deve avere un maggiore ruolo nella definizione dei prezzi, rispetto alla situazione attuale	14	9	2	0
L'impatto sui costi diretti ed indiretti dovrebbe essere considerato di più nella stima dei costi evitati, rispetto alla situazione attuale	12	9	4	0
Sono necessarie linee-guida sull'ordine di priorità delle fonti da utilizzare per la stima della popolazione <i>target</i> da inserire nel <i>Dossier</i> di P&R	10	13	2	0
La costo-efficacia dovrebbe essere il primo criterio di negoziazione del prezzo per i farmaci, seguito, da una valutazione di impatto sulla spesa	8	8	8	1
L'avvio dell'applicazione del Regolamento Europeo sull'HTA dal 2028 per farmaci per malattie rare contribuirà a risolvere le maggiori criticità riferite alle evidenze "coperte" da tale Regolamento	6	14	5	0

Il numero di *responder* è pari a 25.

Complessivamente il livello di accordo, combinando coloro che si dichiarano totalmente o abbastanza d'accordo con gli *statement*, è molto elevato.

Gli *statement* su cui si osserva un maggiore convergenza sono quelli riferiti ad una maggiore trasparenza negli esiti delle valutazioni da parte dell'AIFA: valutazione e pubblicazione del *ranking* sul bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove anche per i farmaci per i quali non è stata fatta domanda di innovatività (ipotesi suggerita peraltro spontaneamente da alcuni *responder* – cfr. *supra*); pubblicazione dei report tecnico-economici di AIFA (ora disponibili per alcune terapie avanzate ed un farmaco innovativo) per tutti i farmaci/indicazioni innovativi o per i quali è stato individuato un bisogno terapeutico e/o valore terapeutico aggiunto massimo o importante.

Un buon livello di consenso è presente sugli *statement* che evocano una maggiore strutturazione dei criteri di valutazione: criteri più specifici per la negoziazione di prezzo in caso di estensione di indicazione e linee guida sulle fonti informative da utilizzare per la stima della popolazione *target*.

I *responder* mostrano poi un buon livello di accordo anche sulla necessità di differenziare per i farmaci per malattie rare eventuali futuri valori soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia e di considerare maggiormente nella proposta di valore la QoL correlata allo stato di salute dei pazienti.

Il livello di accordo è leggermente inferiore su tre *statement*. Il primo è una maggiore considerazione dell'impatto sui costi diretti non sanitari ed indiretti nella stima dei costi evitati, rispetto alla situazione attuale. È possibile che l'obiettivo venga considerato difficilmente raggiungibile in un contesto caratterizzato da *budget a silos*. Il secondo è che la costo-efficacia dovrebbe essere il primo criterio di negoziazione del prezzo per i farmaci, seguito, da una valutazione di impatto sulla spesa. Il disaccordo può essere qui motivato dalla difficoltà di effettuare analisi di costo-efficacia per i farmaci per malattie rare e dall'importanza di riconoscere l'effetto di volumi attesi inferiori rispetto ad altri farmaci a (parziale) compensazione dei prezzi più elevati. Non c'è, infine, piena fiducia che l'avvio dell'applicazione del Regolamento Europeo sull'HTA dal 2028 per farmaci con designazione orfana contribuirà a risolvere le maggiori criticità riferite alle evidenze "coperte" da tale Regolamento.

## 6.4 • CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il presente capitolo ha riportato:

- un'analisi descrittiva delle caratteristiche degli studi clinici per farmaci per malattie rare, che si prevede arriveranno sul mercato italiano entro il 2026, caratteristiche che sono state individuate come critiche in EXPLORARE 1.0;
- un'analisi di ostacoli e soluzioni per l'accesso ai farmaci per malattie rare nella percezione di soggetti istituzionali, società scientifiche, consulenti/ricercatori nel campo dell'accesso al mercato dei farmaci, associazioni di pazienti, imprese.

Da una parte l'analisi degli studi pivotali per farmaci per malattie rare ha riservato alcune sorprese. È stato osservato un elevato numero di farmaci per malattie rare con studi di Fase 3, nonostante l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per tali farmaci possa avvenire già dopo la Fase 2, con la conseguenza di una maggiore solidità degli esiti, che potrebbe riflettersi in una riduzione delle incertezze al momento della valutazione per innovatività e P&R. Si è inoltre osservata anche un'ampia presenza di studi randomizzati controllati (RCT) rispetto agli studi con braccio singolo, una predominanza degli RCT in doppio cieco, la presenza nel 30% circa degli studi di un confronto con comparatore attivo e un uso abbastanza diffuso di PROMs come *endpoint* secondari, sia specifici sia generici. Si tratta di elementi che vanno nella direzione di un sempre maggiore irrobustimento delle evidenze proposte al momento della valutazione comparativa e negoziazione di P&R. Rimane ancora diffuso l'utilizzo di *endpoint* surrogati, aspetto che comunque accomuna i farmaci per malattie rare ad altri farmaci lanciati sul mercato. Peraltro, la *surrogacy* degli *endpoint* potrebbe essere minore, trattandosi di malattie sulle quali sono poche le evidenze pregresse. Questo aspetto però non è stato valutato in quanto avrebbe richiesto un'analisi supplementare complessa e con una necessaria interfaccia con clinici di riferimento.

Dall'altra parte sono stati evocati, nell'analisi percettiva, degli elementi (ad esempio, braccio singolo o uso di placebo come comparatore) che sembrano invece in fase di parziale superamento guardando agli studi tracciati. Sembra quindi che l'evoluzione degli studi sperimentali sui farmaci per malattie rare non si rifletta ancora in una valutazione più positiva sulle criticità che tale valutazione comporta al momento del loro accesso.

La survey ha anche offerto una serie di suggerimenti pratici, come il ritorno, selezionato e motivato, dei MEA, soprattutto di tipo *outcome-based* e interventi che vadano nella direzione di una maggiore riproducibilità (ad esempio, criteri per l'individuazione dei comparatori), trasparenza (ad esempio, pubblicazione degli esiti di valutazione di *unmet need*, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove per tutti i farmaci/indicazioni) ed efficienza nei processi valutativi e negoziali (ad esempio, snellimento delle procedure gestite dalla CSE). Si tratta di suggerimenti che vanno oltre la realtà dei farmaci per malattie rare, ma che ad essi si applicano, e sui quali è importante fare una riflessione con il coinvolgimento dei soggetti istituzionali e degli *stakeholder*.

Lo studio ha dei limiti, rappresentati, per:

- l'analisi dei *trial*, dal fatto che non è stato fatto un confronto tra studi clinici di farmaci per malattie rare e non rare. Non è noto quindi se i risultati caratterizzano i farmaci per malattie rare o tutti i farmaci in approvazione;
- l'analisi percettiva, dal limitato numero di *responder* e da una maggiore presenza, tra questi, di esperti provenienti da industria e società scientifiche.

Nonostante tali limiti, si tratta di un importante contributo che evidenzia da una parte un graduale irrobustimento delle evidenze pivotali, dall'altra una percezione di criticità persistente sugli studi clinici per farmaci per malattie rare ed un indirizzo ad un processo valutativo e negoziale più trasparente, riproducibile e, in ultima istanza, gestibile.

DEFINIZIONE DI UN MODELLO  
PREDITTIVO A TRE ANNI  
DELL'IMPATTO DELLA SPESA  
FARMACEUTICA PUBBLICA  
PER I FARMACI PER  
MALATTIE RARE



## 7 • DEFINIZIONE DI UN MODELLO PREDITTIVO A TRE ANNI DELL'IMPATTO DELLA SPESA FARMACEUTICA PUBBLICA PER I FARMACI PER MALATTIE RARE

### 7.1 • BACKGROUND E OBIETTIVI

Lo sviluppo dei nuovi farmaci per le malattie rare rappresenta un importante campo di analisi nel contesto economico sia se consideriamo la prospettiva degli sviluppatori, sia nella prospettiva del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Dal 2018 al 2022, gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) nel settore farmaceutico hanno registrato, in Italia, un incremento del +22%, rappresentando un'opportunità strategica per pazienti, aziende e *policy makers*<sup>27</sup>. Questo ha permesso una crescente innovatività nello sviluppo, e della conseguente introduzione nel mercato, di nuovi farmaci per il trattamento di patologie rare. Se, nel 2022, oltre 700 milioni di euro annui sono stati investiti dall'industria farmaceutica in Italia per lo sviluppo di studi clinici, di cui il 32% su studi per le malattie rare, i dati mostrano una crescita della spesa e consumo dei farmaci orfani in Italia che è passata da € 608 milioni nel 2013 a € 1,98 miliardi nel 2022 (in rialzo del +29% rispetto al 2021). Ad oggi, tale spesa rappresenta circa il 6,0% della spesa farmaceutica a carico del SSN<sup>28</sup>. Tra i farmaci che generano il maggior assorbimento di risorse nel nostro Paese vanno sicuramente menzionati quelli per il trattamento delle patologie genetiche, dei linfomi, dei mielomi e altre condizioni onco-ematologiche che costituiscono più del 50% della spesa totale per farmaci orfani e più del 60% dei consumi totali.

Allargando leggermente la prospettiva e passando alle stime di spesa legata ai farmaci per le malattie rare, un interessante studio internazionale condotto *Detiček et al. 2018*<sup>29</sup>, mirava a valutare l'accesso dei pazienti ai farmaci orfani e non orfani per malattie rare, in 22 Paesi Europei (tra cui l'Italia). L'analisi ha riguardato il periodo compreso tra il 2005 e il 2014 e gli autori hanno analizzato l'approvazione ed i tempi di accesso di 125 farmaci per malattie rare approvati a livello EMA. La disponibilità e le tempistiche di accesso erano migliori in Germania, Regno Unito, Italia, Francia e nei Paesi Scandinavi rispetto al resto dei Paesi Europei che registravano un ritardo all'accesso di oltre 3-9 mesi. Analizzando nello specifico i 125 nuovi farmaci approvati, 71 avevano ricevuto la designazione orfana ed il 44% dei farmaci autorizzati erano antineoplastici e farmaci immunomodulanti destinati al trattamento di tumori rari, carenze immunitarie congenite e altre malattie immunitarie. Complessivamente, ogni anno, il numero di farmaci approvati per malattie rare variava da 7 a 18 sottolineando ancora una volta quanto questo specifico settore sanitario sia in crescente evoluzione.

A livello nazionale, un tentativo di stima economica è stato condotto da *Manea et al. 2023*<sup>30</sup>. Lo studio aveva come obiettivo quello di stimare l'impatto sul *budget* dei farmaci specifici per malattie rare non oncologiche utilizzando dati reali sui pazienti residenti nella Regione Veneto e descrivendone la struttura e le dinamiche di spesa. I risultati hanno mostrato come, nel 2019, la spesa totale per i farmaci per malattie rare è stata di 97,2 milioni di euro (6,6% del bilancio regionale totale). Le due aree terapeutiche maggiormente interessate erano quella metabolica ed ematologica.

In un contesto economico così specifico ed in tale evoluzione, la possibilità di determinare delle stime di previsione del *trend* di spesa legato al consumo di farmaci per malattie rare rappresenta una sfida determinante per la definizione dei fabbisogni economici e di una corretta programmazione economica a livello nazionale e locale. L'obiettivo di questo capitolo è stato proprio quello di porre le basi modellistiche per le stime economiche legate all'accesso ed alla disponibilità dei farmaci per malattie rare. La complessa sfida proposta in questa sezione del *report*, è partita da due domande di ricerca che hanno stimolato il processo scientifico presentato nelle prossime sezioni:

1. Quali e quanti farmaci per malattie rare verranno resi disponibili a livello nazionale tra il 2024 ed il 2026?
2. Quante risorse saranno necessarie per sostenere la spesa di tali farmaci in modo da renderli disponibili in maniera efficiente ai pazienti?

Nel tentativo di rispondere a queste domande di ricerca, la presente analisi si è posta due importanti e complessi obiettivi:

1. Analizzare i farmaci per malattie rare attualmente in fase approvativa a livello EMA ed individuare potenziale approvazione e livello di innovazione a livello nazionale;
2. Definizione di un modello di previsione della spesa farmaceutica necessaria per sostenere l'arrivo delle nuove indicazioni tra il 2024 ed il 2026 nella prospettiva del SSN.

## 7.2 • MATERIALI E METODI

L'analisi di previsione della spesa farmaceutica è stata sviluppata attraverso un modello previsivo sviluppato in *Microsoft Excel*<sup>®</sup>. Ai fini dell'analisi è stato considerato un orizzonte temporale di tre anni (2024-2026) adottando la prospettiva del SSN. Le diverse fasi di sviluppo del modello sono state definite riadattando quanto disponibile in letteratura e provando a sviluppare l'intero processo scientifico in step metodologici distinti e sequenziali (**Figura 24**)<sup>31</sup>.

**Figura 24 •** Step metodologici adottati per lo sviluppo delle analisi di scenario economico



### **Step 1-3:** identificazione dei nuovi farmaci e/o nuove indicazioni e stima del costo terapia dei comparatori

Dopo aver identificato i farmaci in arrivo (vedi **capitolo 5**), per ciascuna indicazione sono stati individuati i farmaci comparatori considerando:

- farmaci che avevano la medesima indicazione approvata per lo specifico contesto nazionale;
- revisione della lista dei comparatori da parte dei farmacisti coinvolti all'interno del *workstream 2*.

Una volta selezionati i comparatori di riferimento, sono stati stimati i costi terapia sostenuti ad oggi dal SSN per il trattamento della specifica indicazione in analisi. Le determinanti della stima di costo medio per paziente trattato con ciascun comparatore sono state:

- 1. Prezzi di cessione al SSN:** Il costo del trattamento dei comparatori è stato ottenuto considerando il prezzo di aggiudicazione regionale della confezione con riferimento alla delibera di aggiudicazione più recente<sup>32</sup>. In assenza del prezzo gara regionale, è stato considerato il prezzo *ex-factory*<sup>33</sup>.
- 2. Dosaggio previsto:** Per il calcolo del costo di ciascun comparatore, è stato considerato il dosaggio previsto da Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o, in assenza di tali informazioni, la durata mediana della *Progression Free Survival* (PFS). Se assenti i dati di PFS, è stata considerata la durata mediana di trattamento dello studio clinico, mentre in mancanza totale di dati e in presenza di patologie croniche, è stato calcolato e assunto un costo annuale del trattamento.
- 3. Standardizzazione del follow-up di analisi:** Per le patologie il cui trattamento si proietta lungo tutta la durata di vita del paziente, il costo è stato applicato in ogni anno di previsione della spesa. Inoltre, in presenza di *add-on therapies*, nel costo terapia è stato incluso anche il costo relativo a eventuali farmaci da assumere in combinazione. Per il calcolo del costo trattamento, sono stati assunti per l'adulto un peso medio del paziente pari a 70 kg e una superficie corporea (BSA) pari a 1,72 m<sup>2</sup>, mentre per le patologie nei soli pazienti pediatrici un peso medio da studio clinico. Queste assunzioni sono in linea con le attuali linee guida AIFA<sup>34</sup> per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale.

### **Step 4:** valutazione degli effetti sul mercato della nuova indicazione

Una volta definita la spesa media paziente sostenuta ad oggi dal SSN, lo *step* successivo è stato quello di identificare gli effetti che i farmaci in arrivo avranno sulla spesa complessiva. Non avendo in molti casi i risultati definitivi degli studi clinici, il modello si è basato su alcune *assumption* concordate all'interno del gruppo di lavoro:

- 1. Effetto innovazione:** il primo effetto considerato è stato quello associato ai farmaci che potevano essere ritenuti un'innovazione effettiva nell'indicazione in analisi. La prima *assumption* è stata, infatti, quella di considerare in questo gruppo tutti quei farmaci che erano attualmente sottoposti ad una procedura di *Fast Track*, in procedure PRIME<sup>47</sup> e/o riconosciuti come farmaci con significativo contributo clinico. Per questa categoria di farmaci si è assunto

---

<sup>4</sup> Lo schema PRIME (Priority Medicines) dell'EMA è progettato per accelerare lo sviluppo di prodotti innovativi che rispondono a bisogni terapeutici non soddisfatti.

che i pazienti che verranno trattati con tale innovazione avranno un costo terapia superiore del +15% (*Range* +10% – +20%) rispetto al costo medio dei comparatori con medesima indicazione (*Assumption premium price* accettato da AIFA nella fase di negoziazione);

**2. Effetto concorrenza/erosione prezzo:** per il resto dei farmaci per malattie rare che non rientravano nella categoria precedente e che non fossero farmaci biosimilari o generici, il modello ha assunto che il costo terapia subisca una riduzione del -15% (*Range* -20% - -10%) rispetto al costo terapia medio dei comparatori. Tale riduzione è stata assunta come effetto dovuto a processi negoziali in AIFA che promuovono la concorrenza tra farmaci con efficacia comparabile. Per questi pazienti, il modello ha previsto che nell'arco dello stesso anno, questa riduzione si propagherà anche su un ulteriore 20% dei pazienti trattati con gli altri farmaci (effetti rinegoziazione ed effetto nuove gare);

**3. Effetto biosimilare/generico:** in questo caso il modello ha ipotizzato che all'arrivo di un biosimilare/generico su una specifica indicazione, i pazienti trattati con l'originatore avranno una riduzione di costo terapia medio del -80% (*Range* -80% – -33%), riflettendosi sul 100% dei pazienti trattati;

**4. Farmaci orfani:** qualora non fosse presente un comparatore disponibile a livello nazionale per la specifica indicazione, il modello ha assunto che il costo terapia sia pari alla media del costo terapia per paziente della macro classe di patologia.

#### **Step 5:** stima della spesa attesa

Per effettuare la stima della spesa attesa è stato necessario procedere attraverso differenti *step* metodologici:

#### **A. Stime epidemiologiche dei pazienti con malattia rara presenti sul territorio italiano**

Con riferimento ai parametri epidemiologici, si è deciso di partire dal tasso di incidenza e prevalenza disponibili in letteratura per ciascuna indicazione considerata preferendo, laddove disponibili, fonti derivanti da popolazione italiana. Partendo dalla popolazione per età al 1° gennaio 2023<sup>35</sup>, sono stati stimati i pazienti ad oggi residenti in Italia. Tuttavia, il numero di soggetti considerati in questa fase risultava altamente sovrastimato in virtù di necessari fattori correttivi che dovevano essere tenuti in considerazione:

- tasso di diagnosi dei pazienti prevalenti/incidenti;
- pazienti che potrebbero rifiutare il trattamento con i farmaci *target*;
- *compliance* al trattamento;
- mancanza di centri o disponibilità di posto nei centri;
- altri fattori legati all'accesso.

Per ciascuna indicazione, i componenti del *workstream* hanno effettuato specifiche *assumption* legate all'*expertise* di ciascuno dei revisori e grazie anche al supporto di esperti esterni al gruppo di lavoro che hanno partecipato in maniera volontaria all'analisi.

Inoltre, all'interno del modello è stato assunto che, nel caso base, il numero di pazienti trattati rimanga invariato nei tre anni dell'orizzonte temporale considerato.

## B. Uptake annuo dei nuovi farmaci considerati per le indicazioni in analisi

Per la definizione dell'*uptake* del farmaco nei tre anni dell'orizzonte temporale considerato e per ciascuna indicazione è stato richiesto il parere di clinici ed esperti coinvolti nel gruppo di lavoro. Trattandosi di patologie rare, laddove la disponibilità dei dati risultava limitata, le percentuali di *uptake* dei nuovi farmaci nei tre anni dell'orizzonte temporale sono state stimate partendo dall'identificazione di tre differenti *clusters*:

- indicazioni con prevalenza/incidenza inferiore a 500 pazienti;
- indicazioni con prevalenza/incidenza compresa tra 500 e 3.000 pazienti;
- indicazioni con prevalenza/incidenza superiore a 3.000 pazienti.

Nella previsione della spesa, è stato assunto che il totale degli *uptake* nei tre anni differisca in base al *cluster* di appartenenza del nuovo farmaco ed alla presenza/assenza di trattamenti già rimborsati in Italia. Ad esempio, per un farmaco la cui indicazione ha una prevalenza/incidenza inferiore a 500 pazienti, in assenza di comparatori l'*uptake* sarà pari al 20%, 35% e 50% rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno, mentre avrà un *uptake* pari al 15%, 25% e 35% in presenza di comparatori (**Tabella 9**). Nello specifico, si è ipotizzato che con la presenza di trattamenti già rimborsati, l'*uptake* del nuovo farmaco potrebbe richiedere più tempo e non assicurarsi il completo assorbimento dei pazienti nei tre anni. D'altra parte, in assenza di trattamenti, sebbene l'*uptake* sia maggiore, potrebbe non assorbire tutti i pazienti (es. tempistiche di ingresso dei farmaci diverse per regione, mancanza della disponibilità del trattamento, difficoltà di accesso al trattamento).

**Tabella 9** • Uptake del farmaco per cluster

<b>Prevalenza/incidenza inferiore a 500 pazienti</b>	<b>Anno 1</b>	<b>Anno 2</b>	<b>Anno 3</b>
Assenza di trattamenti già rimborsati	20%	35%	50%
Presenza di trattamenti già rimborsati	15%	25%	35%
<b>Prevalenza/incidenza compresa tra 500 e 3.000 pazienti</b>	<b>Anno 1</b>	<b>Anno 2</b>	<b>Anno 3</b>
Assenza di trattamenti già rimborsati	10%	20%	35%
Presenza di trattamenti già rimborsati	5%	12%	20%
<b>Prevalenza/incidenza superiore a 3.000 pazienti</b>	<b>Anno 1</b>	<b>Anno 2</b>	<b>Anno 3</b>
Assenza di trattamenti già rimborsati	7%	15%	30%
Presenza di trattamenti già rimborsati	3%	7%	15%

### C. Anno di accesso in Italia

Una volta definito il costo delle terapie, il numero dei pazienti trattabili e la velocità di prescrivibilità dei nuovi prodotti, sono state effettuate ulteriori assunzioni sull'anno in cui il prodotto verrà effettivamente prescritto in Italia. Data l'incertezza sottostante a tali tempistiche, il gruppo di lavoro ha deciso di dare una linea guida *standard* semplificata basata sullo status regolatorio dei prodotti in analisi:

- **Farmaci 2024:** il modello assume che tutti i farmaci indicati per malattia rara che sono stati approvati in EMA alla data di Dicembre 2023 saranno commercializzati all'interno dell'anno solare 2024;
- **Farmaci 2025:** in questa categoria rientrano tutti i farmaci indicati per malattia rara che sono, a Dicembre 2023, in discussione FDA;
- **Farmaci 2026:** rientrano in questa classe tutti i farmaci per malattia rara attualmente in Fase III.

### Step 6: analisi di scenario

Una volta individuati i principali parametri di popolazione e costo, il modello ha calcolato il prodotto tra il numero di pazienti attesi in ciascun anno trattati con i prodotti comparatori (attuale *standard of care*) e con il farmaco negoziato a livello AIFA per ciascun anno di analisi. L'analisi economica è stata poi condotta andando a confrontare le previsioni di spesa di ciascun anno e considerando gli incrementi assoluti e relativi di spesa associati ai diversi scenari temporali.

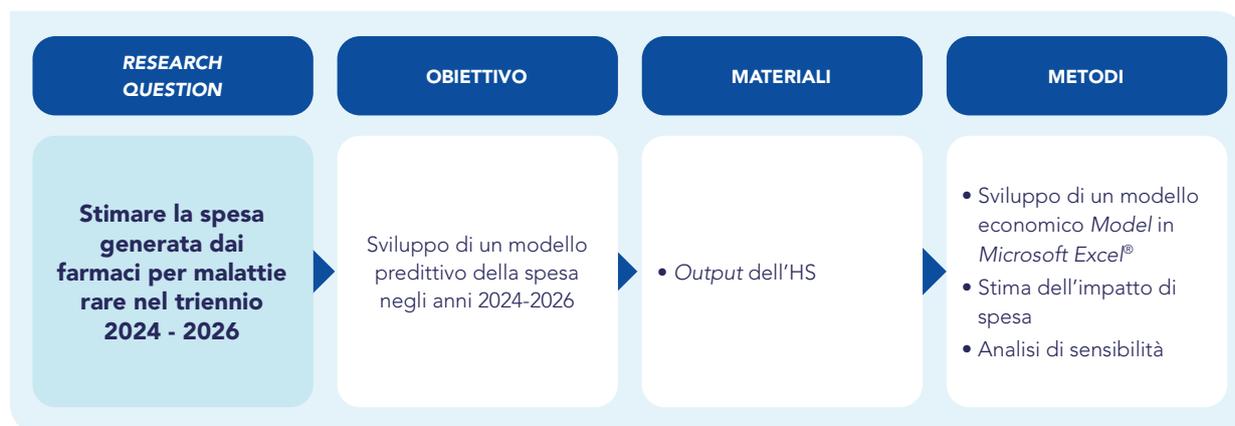
Da ultimo è stata condotta un'analisi di sensibilità. La sensibilità del modello è stata stimata attraverso due analisi deterministiche, attraverso le quali è stato investigato l'impatto della variazione dei prezzi prima e degli effetti dopo, sull'andamento della spesa farmaceutica nei tre anni di previsione.

Nella prima analisi, è stato considerato un valore di aumento e riduzione dei prezzi pari al 15% nel 2023, mentre è stato assunto che i prezzi dei farmaci possano subire un lieve aumento o riduzione dell'1% nel 2024, del 2% nel 2025 e del 4% nel 2026.

Nella seconda analisi sono stati considerati gli effetti principali, individuati con il supporto di un gruppo di esperti, che possano influenzare l'andamento della spesa. Questi effetti sono:

- Innovazione;
- Concorrenza/erosione prezzo;
- Ingresso di farmaci biosimilari/generici.

La seguente **Figura 25** restituisce una sintesi grafica dell'impianto metodologico seguito per il raggiungimento del primo obiettivo.

**Figura 25** • Summary dell'impianto metodologico seguito per la previsione di spesa

## 7.3 • RISULTATI

### 7.3.1 • Impatto di spesa

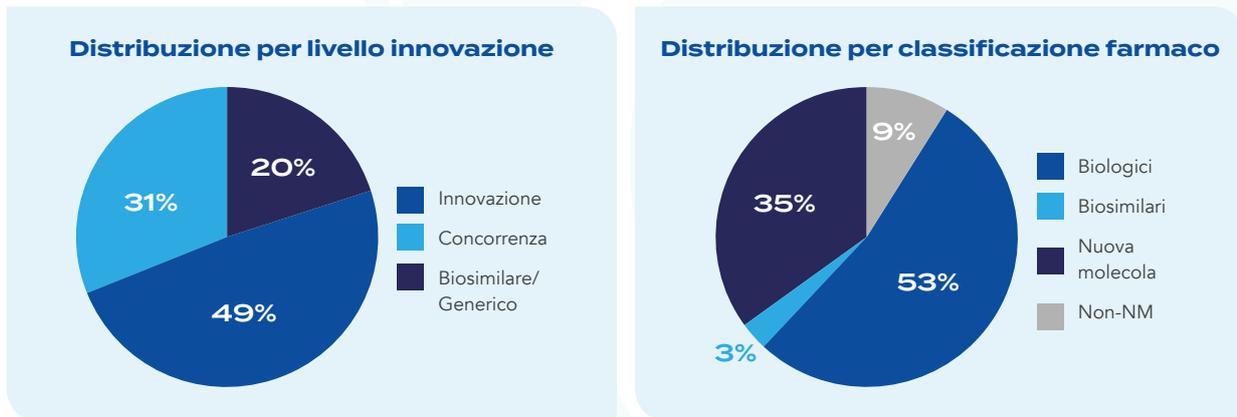
L'analisi per la stima della spesa farmaceutica ha considerato 110 farmaci, indicati per malattie rare, in arrivo e verosimilmente rimborsati nel triennio 2024-2026, per un totale di 65 indicazioni. Tra questi 86 farmaci hanno lo status di orfano. Le aree terapeutiche con maggior prevalenza sono l'area oncologica, metabolica ed ematologica ed il maggior numero di farmaci è atteso nel corso del 2024 (**Tabella 10**).

**Tabella 10** • Distribuzione delle molecole per anno di commercializzazione in Italia

Area terapeutica	2024	2025	2026	Totale
<b>Autoimmune/immunologia</b>	10	6	2	18
<b>Cardiovascolare</b>		2		2
<b>Dermatologia</b>			1	1
<b>Endocrinologia</b>	4	1	1	6
<b>Ematologia</b>	5	5	18	28
<b>Malattie infettive</b>	1			1
<b>Metabolismo</b>	8	4		12
<b>Neurologia</b>	3	2		5
<b>Oncologia</b>	21	13		34
<b>Oftalmologia</b>	1			1
<b>Malattie renali</b>	1			1
<b>Non specificato</b>		1		1
<b>Totale</b>	<b>54</b>	<b>34</b>	<b>22</b>	<b>110</b>

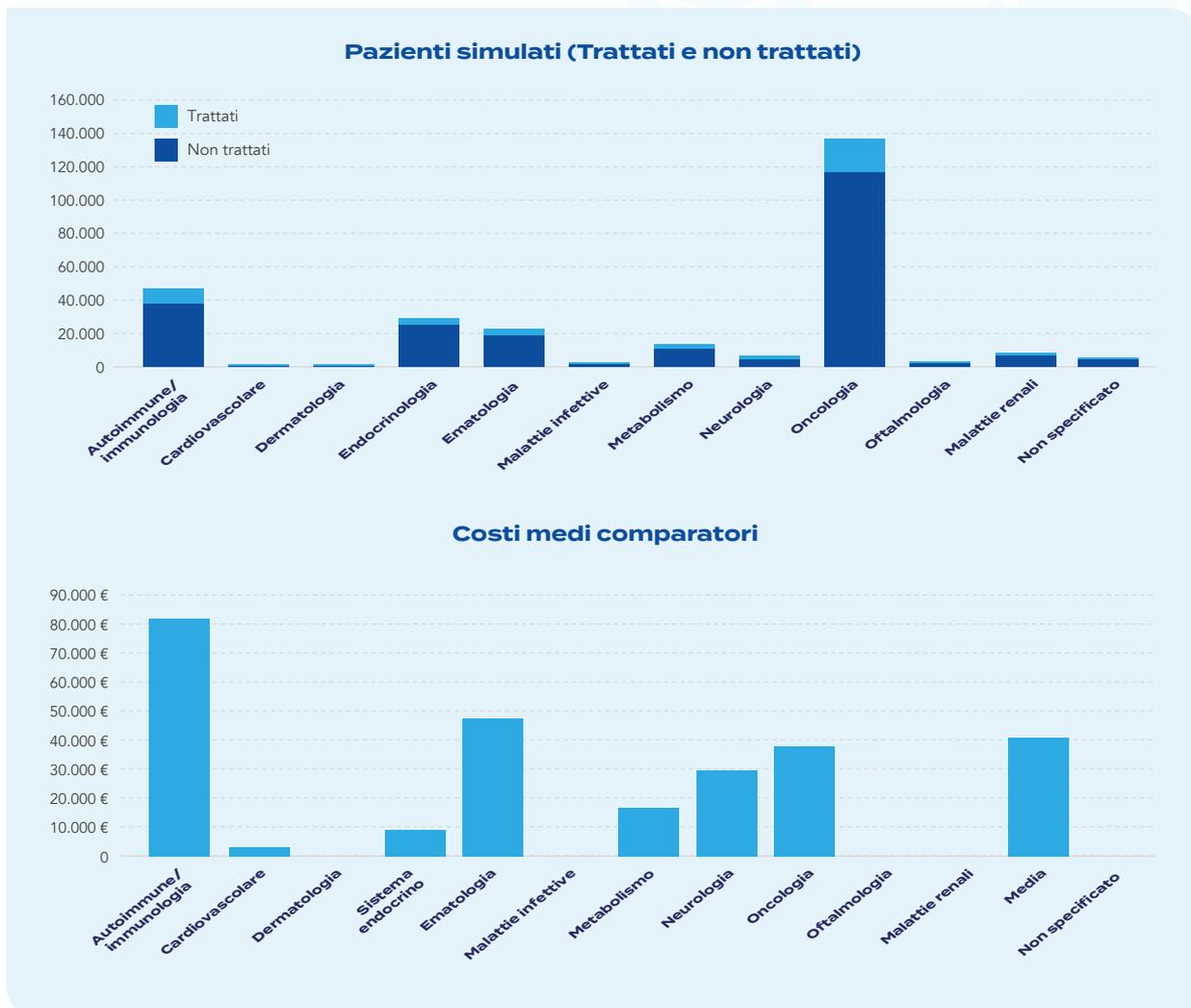
Dei farmaci attualmente in sviluppo ed in procinto di accedere nel corso dei prossimi 3 anni, la maggior parte di essi sono un farmaco, un livello rilevante di innovazione (49% del totale) e sono classificati come farmaci biologici (53%) (**Figura 26**).

**Figura 26 •** Distribuzione dei farmaci per livello innovazione e classificazione – Italia 2024-2026



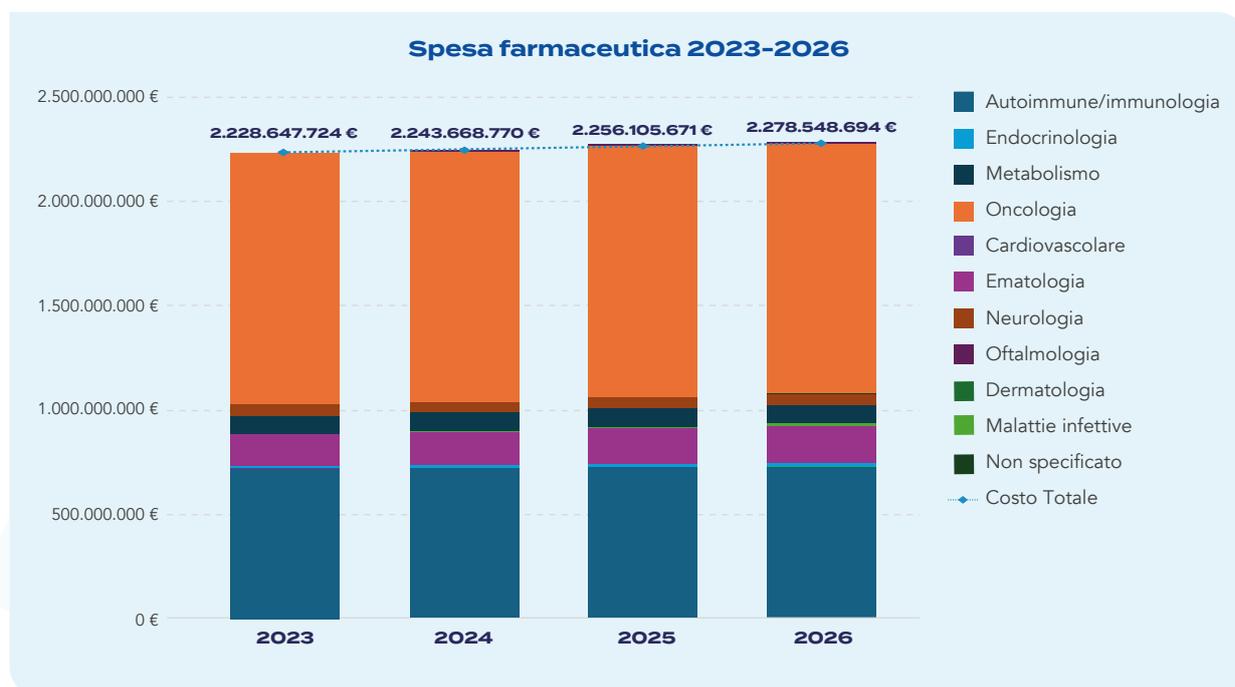
A fronte dei 110 farmaci in arrivo, sulle 65 indicazioni analizzate sono stati individuati 211 comparatori attualmente disponibili che hanno un costo medio per paziente superiore ai € 40 mila e trattano all'incirca 41 mila pazienti con diagnosi di patologia rara (18% del totale eleggibili stimati) (Figura 27).

**Figura 27 •** Pazienti e Costi medi terapia stimati – Italia 2023

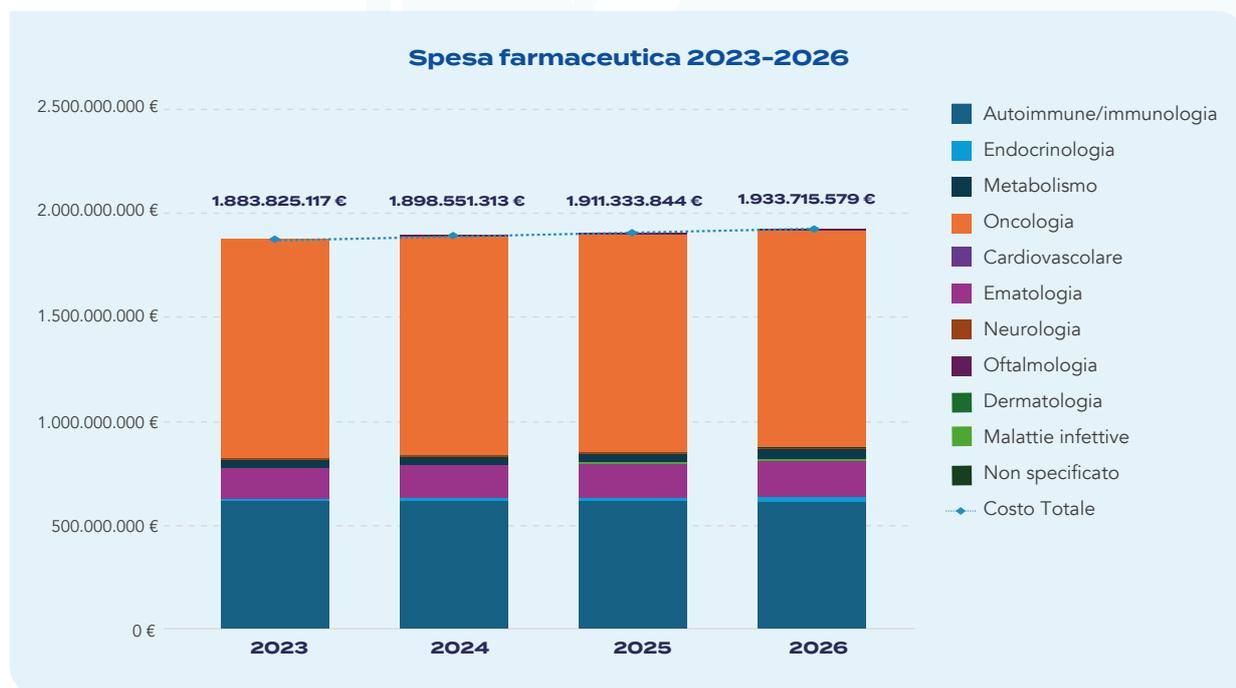


Nel 2023, la spesa totale associata ai farmaci per malattie rare considerando il numero di prevalenti e considerando lo scenario dei prezzi gara, è risultata pari a € 2.228.647.724 con un costo medio per paziente trattato pari a € 54.907. L'ingresso nel mercato dei nuovi farmaci genererebbe una spesa farmaceutica pari a € 2.243.668.770 (nel 2024), € 2.256.105.671 (nel 2025) e € 2.278.548.694 (nel 2026) e un costo medio per paziente trattato di € 54.462, € 54.764, € 55.308, rispettivamente nel 2024, 2025 e 2026. L'aumento di spesa nei vari anni dell'orizzonte temporale rispetto al 2023, invece, è risultato pari a +0,7%, +1,2%, +2,2%, rispettivamente nel 2024, 2025 e 2026 (**Figura 28**).

**Figura 28** • Spesa farmaceutica 2023-2026 per i farmaci per malattie rare (n=110)



Considerando i soli 86 farmaci con designazione orfana nello scenario con prezzi gara ed assumendo un numero di pazienti prevalenti trattati pari a 41.197 in tutti e tre gli anni, la spesa farmaceutica nel 2023 è stata pari a € 1.883.825.117 con un costo medio per paziente trattato di € 45.727. Anche in questo caso, l'ingresso nel mercato dei nuovi farmaci orfani genererebbe una spesa farmaceutica di circa € 1.898.551.313 (nel 2024), € 1.911.333.844 (nel 2025) e € 1.933.715.579 (nel 2026) e un costo medio per paziente trattato pari a € 46.084, € 46.395 e € 46.938, rispettivamente nel 2024, 2025 e 2026. L'aumento di spesa nei vari anni dell'orizzonte temporale rispetto al 2023, invece, è risultato pari a +0,8%, +1,5% e +2,7%, rispettivamente nel 2024, 2025 e 2026 (**Figura 29**).

**Figura 29** • Spesa farmaceutica 2023-2026 per i soli farmaci orfani (n=86)

Si evidenzia che in entrambi i gruppi l'area oncologica rappresenta più del 50% della spesa farmaceutica, mentre l'area autoimmune/immunologica più del 30%.

Nelle **Tabella 11** e **Tabella 12** si riporta invece la variazione percentuale della spesa verso l'anno precedente, per ogni area terapeutica, mostrando anche la sotto-analisi per i farmaci orfani. Laddove non era presente una spesa per i farmaci nel 2023, si è considerato un incremento del 100% nel 2024.

**Tabella 11** • Impatto di spesa a tre anni per i farmaci per le malattie rare in funzione dell'area terapeutica

Gruppo	BI 2024	BI 2025	BI 2026
<b>Autoimmune/immunologia</b>	-0,16%	-0,22%	-0,26%
<b>Cardiovascolare</b>	-0,06%	-0,24%	-0,18%
<b>Dermatologia</b>	100,00%	75,00%	64,29%
<b>Endocrinologia</b>	38,22%	32,24%	43,43%
<b>Ematologia</b>	4,27%	3,52%	5,75%
<b>Malattie Infettive</b>	100,00%	100,00%	75,00%
<b>Metabolismo</b>	1,57%	1,08%	1,12%
<b>Neurologia</b>	0,03%	-0,12%	-0,21%
<b>Oncologia</b>	-0,09%	-0,23%	-0,23%
<b>Oftalmologia</b>	100,00%	100,00%	50,00%
<b>Non Specificato</b>	100,00%	168,33%	114,29%

**Tabella 12** • Impatto di spesa a tre anni per i farmaci orfani in funzione dell'area terapeutica

Gruppo	BI 2024	BI 2025	BI 2026
Autoimmune/immunologia	-0,13%	-0,19%	-0,22%
Cardiovascolare	-0,06%	-0,24%	-0,18%
Dermatologia	0,00%	0,00%	0,00%
Endocrinologia	38,22%	32,24%	43,43%
Ematologia	4,00%	3,37%	5,42%
Malattie Infettive	100,00%	100,00%	75,00%
Metabolismo	4,05%	2,99%	3,09%
Neurologia	1,67%	1,29%	1,03%
Oncologia	-0,09%	-0,24%	-0,22%
Oftalmologia	100,00%	100,00%	50,00%
Non Specificato	100,00%	168,33%	114,29%

### 7.3.2 • Analisi di Sensibilità

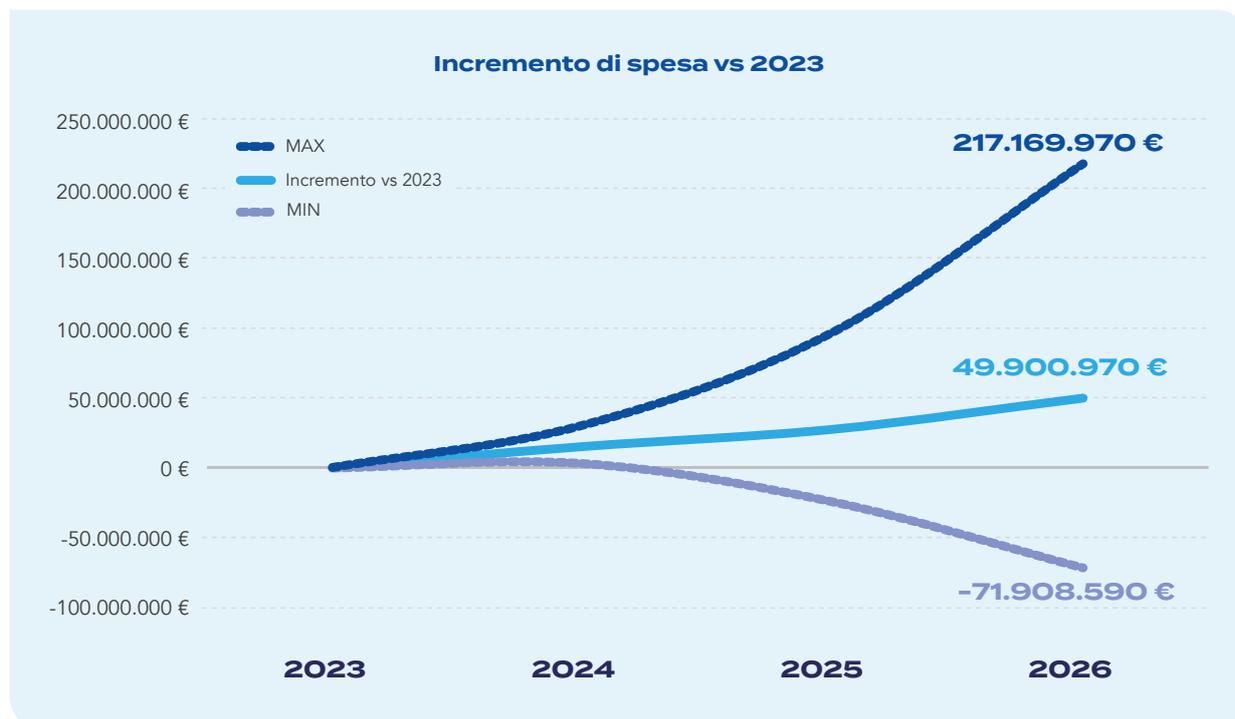
In considerazione delle assunzioni introdotte nel modello ed alla variabilità dei principali parametri, la **Figura 30** riporta le previsioni di spesa e gli intervalli di confidenza stimati per contesto nazionale tra il 2024 ed il 2026. La **Figura 31** mostra come, nel caso base (linea continua), la crescita della spesa nei 3 anni di analisi potrebbe essere di poco meno di + € 50 milioni (2,24% della spesa sostenuta nel 2023). Questo deriva dall'effetto incrementale che genererebbe l'innovazione (che pesa per + € 65 milioni Range + €52 – + € 78 milioni) che viene parzialmente compensato dall'effetto concorrenza e biosimilare/generico (- € 15 milioni Range - € 12 – - € 18 milioni).

**Figura 30** • Analisi di Sensibilità: Stime di spesa farmaceutica in funzione dei prezzi – Italia 2024-2026.



**Figura 31** • Analisi di Sensibilità: Andamento della spesa in funzione degli effetti

Ipotizzando che l'analisi di stima dei costi al 2023 sia verosimile, e che vengano rispettati i diversi possibili effetti (innovazione, concorrenza/erosione prezzo, biosimilare/generico), l'ingresso dei farmaci per le malattie rare considerate nella presente analisi potrebbe generare un incremento massimo di circa + € 217 milioni in tre anni (+10%). Tra gli scenari considerati nell'analisi, si potrebbe ipotizzare anche una potenziale riduzione della spesa di - € 72 milioni che considera un effetto concorrenza/biosimilare ben maggiore rispetto all'effetto innovazione (**Figura 32**).

**Figura 32** • Analisi di Sensibilità: Stime di spesa farmaceutica – Italia 2023-2026.

## 7.4 • CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nel contesto di un'analisi approfondita dell'impatto economico della spesa farmaceutica pubblica per i farmaci per malattie rare nel periodo 2024-2026, l'analisi ivi presentata ha perseguito obiettivi ambiziosi e ha risposto a domande di ricerca di rilievo nazionale. Il modello prova a guidare i decisori verso una comprensione delle dinamiche in gioco e degli effetti relativi che ciascuna variabile potrà avere sugli incrementi di spesa per le molecole considerate.

L'analisi ha identificato 110 nuovi farmaci in fase di sviluppo e approvazione, destinati a trattare 65 diverse indicazioni di malattie rare. Questi 110 farmaci sono stati selezionati tra quelli che più verosimilmente verranno rimborsati nel triennio di osservazione ed andranno a incidere sulla spesa farmaceutica. La distribuzione di questi farmaci per anno di commercializzazione e per area terapeutica evidenzia una concentrazione significativa nel settore oncologico, seguito da aree come metabolismo ed ematologia. Questa tendenza sottolinea un *focus* sostenuto sull'innovazione e sulla risposta alle esigenze terapeutiche non ancora soddisfatte.

Il modello predittivo elaborato ha stimato che l'introduzione dei nuovi farmaci per le malattie rare potrebbe comportare un incremento massimo della spesa di circa + € 217 milioni in tre anni, rappresentando un aumento del 10% rispetto alla spesa sostenuta nel corso 2023. Tuttavia, è stata anche ipotizzata una potenziale riduzione di tale spesa (- € 72 milioni) qualora l'effetto disinvestimento sia importante.

Il lavoro ha portato alla luce un panorama promettente di farmaci in arrivo, con una notevole percentuale ritenuta innovativa. Questi risultati evidenziano l'impegno dell'industria farmaceuti-

ca nello sviluppo di soluzioni terapeutiche avanzate, in grado di rispondere in modo più efficace alle esigenze dei pazienti affetti da malattie rare. D'altro canto l'efficientamento della spesa da parte dei decisori potrebbe rendere l'innovazione ampiamente sostenibile in quest'ambito.

Attraverso un approccio metodologico trasparente e pratico, basato su dati epidemiologici aggiornati e scenari di mercato realistici, il modello ha fornito stime preziose sull'evoluzione della spesa farmaceutica. Queste stime rappresentano uno strumento cruciale per la programmazione e la gestione delle risorse da parte del SSN, consentendo di allocare in modo ottimale i fondi per garantire l'accessibilità ai nuovi trattamenti.

Ovviamente, come in tutti gli approcci modellistici, anche questa analisi ha dei limiti da tenere in considerazione. Prima di tutto la selezione dei farmaci potrebbe non rispecchiare necessariamente le tempistiche reali di approvazione a livello nazionale. Le tempistiche di negoziazione di prezzo e rimborso in Italia potrebbero generare dilazioni temporali nella commercializzazione dei farmaci inclusi nell'analisi e generare dilatazioni delle conseguenze economiche stimate rispetto all'anno base (2023). Tuttavia, la dinamica di introduzione dei nuovi farmaci nel trattamento dei pazienti è stata considerata conservativa per tenere in considerazione i ritardi verosimili che si registreranno in questa fase di assestamento dell'agenzia.

Un secondo limite riguarda le stime epidemiologiche considerate nell'analisi. Per quanto possibile si è cercato di reperire le informazioni più robuste e recenti disponibili in letteratura ma molte *assumption* si sono basate su *expert opinion* e questo rende l'analisi epidemiologica incerta. In questo caso però l'analisi di sensibilità ha provato a considerare la variabilità sottostante tali stime portando valutazioni di impatto intervallari che potrebbero rappresentare stime verosimili di impatto di spesa. Inoltre, l'analisi incrementale relativa rispetto al 2023 non risente di questo *bias* considerando un ammontare costante trattato nel corso degli anni con *standard of care* o nuove indicazioni.

Un ultimo limite riguarda il fatto che si stia considerando il solo effetto sulla spesa farmaceutica mentre non viene inclusa nessuna assunzione sugli effetti negli *outcome* di salute che l'innovazione apporterà sui pazienti trattati. Aspetti come la qualità di vita, le conseguenze organizzative e la spesa su altre voci di costo dirette ed indirette rappresentano variabili determinanti nella valutazione economica delle nuove tecnologie sanitarie. Questa parte sarà sicuramente oggetto di future analisi che renderanno ancor più chiaro l'effetto dell'innovazione sulle patologie considerate.

# CONCLUSIONI E PROSPETTIVE



## 8 • CONCLUSIONI e PROSPETTIVE

Affrontare un incremento di spesa richiede un'attenta pianificazione, negoziazioni efficaci dei prezzi che rispondano ad un'attenta valutazione del valore aggiunto dei farmaci e l'adozione di strategie per promuovere la concorrenza una volta scaduti i brevetti. Allo stesso tempo, l'accesso tempestivo a farmaci per i pazienti affetti da malattie rare rimane un obiettivo prioritario, dato il frequente bisogno insoddisfatto che le caratterizza.

Questo studio ha analizzato due aspetti cruciali su questo: le evidenze al momento del lancio di tali farmaci ai fini della loro valutazione e negoziazione delle condizioni di accesso e le prospettive di impatto sulla spesa.

L'analisi degli studi clinici ha fatto emergere risultati inattesi. In generale le preoccupazioni espresse dagli *stakeholder* ed esperti in materia di accesso, interrogati attraverso una *survey*, sono mitigate da tali risultati. Molti farmaci per malattie rare, di cui la maggior parte sono a designazione orfana, verranno approvati con studi di Fase III, disegnati come *trial* randomizzati e controllati e una quota non trascurabile (circa il 30%) con studi di confronto con comparatore attivo. Rimane una netta prevalenza d'uso di *endpoint* primari non finali, elemento che accomuna diversi farmaci in approvazione: il fatto che la sopravvivenza sia raramente utilizzata non rappresenta un problema in quanto tale, laddove non è un risultato atteso, ovvero in patologie/*setting* in cui la prognosi non è particolarmente infausta. Il tema è invece l'incertezza sugli *endpoint* utilizzati e il loro livello di *surrogacy*, in un contesto in cui la conoscenza della malattia e della sua storia naturale è di solito scarsa. Sul lato della negoziazione delle condizioni di accesso sarà invece molto importante raccogliere le sfide che i rispondenti alla *survey* hanno segnalato: l'importanza di una maggiore struttura e trasparenza nel processo negoziale, che possa il più possibile anticipare le criticità informative, l'opportunità di dare un ruolo più chiaro alle valutazioni di impatto economico, la necessità di prevedere un ritorno ragionato e selettivo di accordi di rimborso condizionato.

La valutazione prospettica di impatto sulla spesa dei farmaci per malattie rare destinati ad entrare sul mercato italiano entro il 2026 è un esempio di come, con tutte le cautele del caso, possa essere pianificato e, quindi, meglio gestito tale impatto. Si tratta di un esercizio possibile grazie all'attività di *Horizon Scanning* ed una serie di assunzioni su prezzo, dimensione della popolazione *target* e tasso di penetrazione dei farmaci. Come avviene tipicamente in contesti di alta incertezza, l'impatto delle variazioni di tali assunzioni è stato valutato attraverso analisi di sensibilità. Lo studio fornisce poi un quadro molto chiaro su quali saranno le aree di patologia maggiormente interessate dall'ingresso di farmaci in termini di spesa.

Sono diverse le possibili direzioni di sviluppo di tali analisi: da un focus sulle caratteristiche degli *endpoint* e della loro *surrogacy*, ad uno sulle misure di esito riportate dai pazienti, ad una valutazione dell'impatto potenziale dei farmaci sul percorso del paziente (scelta dei centri, diagnosi ed effetto prospettico dei farmaci sulle prestazioni sanitarie). I dati riportati in questo studio rappresentano comunque un ulteriore passo significativo nella direzione di un maggiore conoscenza e consapevolezza di quali analisi possano essere implementate per meglio gestire l'impatto dei farmaci per malattie rare.

EXPLORARE 2.0, continuando quindi a tessere i contributi della prima edizione, ha arricchito di nuovi spunti il percorso di miglioramento della *governance* dei trattamenti per le malattie rare, contribuendo con un tassello fondamentale di evidenze a delineare la futura direzione delle strategie di programmazione e pianificazione delle risorse sanitarie, indispensabile per assicurare l'accesso ai trattamenti innovativi per i pazienti affetti da queste malattie.



# BIBLIOGRAFIA



## 9 • BIBLIOGRAFIA

1. Pharmalex. ISPOR Italy Rome Chapter; ExploRare Rare disease deep dive & proposals. Disponibile online [www.explorare-rare.it/documenti/](http://www.explorare-rare.it/documenti/). Ultimo accesso 18/03/2024.
2. Vignali V, Hines PA, Cruz AG, Zietek B, Herold R. Health horizons: Future trends and technologies from the European Medicines Agency's horizon scanning collaborations. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1064003. doi:10.3389/fmed.2022.1064003.
3. National Academies of Sciences E, Medicine, Division on E, et al. *Safeguarding the Bioeconomy*. National Academies Press (US) Copyright 2020 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.
4. AIFA. Horizon scanning | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it). Disponibile Online al <https://www.aifa.gov.it/en/horizon-scanning>. Ultimo accesso 18/03/2024.
5. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. Jan 2014;32(1):40-51. doi:10.1038/nbt.2786.
6. FDA. Frequently Asked Questions: Breakthrough Therapies. Disponibile Online al <https://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia/frequently-asked-questions-breakthrough-therapies>. Ultimo accesso 18/03/2024.
7. CHMP. EMA–FDA joint Q&As on Quality and GMP aspects of PRIME/Breakthrough therapy applications. Disponibile al [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-fda-joint-qas-quality-and-gmp-aspects-prime-breakthrough-therapy-applications\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-fda-joint-qas-quality-and-gmp-aspects-prime-breakthrough-therapy-applications_en.pdf). Ultimo accesso 18/03/2024.
8. FDA. Fast Track. Disponibile Online al <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>. Ultimo accesso 18/03/2024.
9. FDA. Medical products for rare diseases and conditions. Disponibile online al <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions>. Ultimo accesso 18/03/2024.
10. FDA. Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation. Disponibile Online al <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation>. Ultimo accesso 18/04/2024.
11. Nikolettos J, Gapper A. PHP361 - PIM AND EAMS: the impact of promising medicine designation in achieving patient access. *Value in Health*. 2018;21:S212. doi:10.1016/j.jval.2018.09.1255.
12. Marcellusi A, Raimondo P, Galeone C, Canonico PL. Time to market access in Italia: durata del processo di P&R per i farmaci per le malattie rare. *Glob Reg Health Technol Assess*. Jan-Dec 2023;10:79-88. Time to market access in Italia: durata del processo di P&R per i farmaci per le malattie rare. doi:10.33393/grhta.2023.2610.
13. EMA. The centralised procedure at EMA. Disponibile al [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf). Ultimo accesso 18/03/2024.
14. FDA. Biological Product Definitions. Disponibile Online al <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Biological-Product-Definitions.pdf>. Ultimo accesso 18/03/2024.
15. EMA. Medicine evaluation figures. Disponibile Online al <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/medicine-evaluation-figures>. Ultimo accesso 18/03/2024.
16. Nicod E, Annemans L, Bucsics A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. *Health Policy*. Feb 2019;123(2):140-151. doi:10.1016/j.healthpol.2017.03.009.
17. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. May 2018;21(5):493-500. doi:10.1016/j.jval.2018.03.004.

18. Nicod E, Meregaglia M, Whittal A, Upadhyaya S, Facey K, Drummond M. Consideration of quality of life in the health technology assessments of rare disease treatments. *Eur J Health Econ*. Jun 2022;23(4):645-669. doi:10.1007/s10198-021-01387-w.
19. Rath A, Salamon V, Peixoto S, et al. A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are the perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? *Trials*. Nov 22 2017;18(1):556. doi:10.1186/s13063-017-2287-7.
20. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. Winter 2007;23(1):36-42. doi:10.1017/s0266462307051550.
21. Jommi C, Listorti E, Villa F, Ghislandi S, Genazzani A, Cangini A, Trotta F. Variables affecting pricing of orphan drugs: the Italian case. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 19;16(1):439.
22. Apolone G, De Carli G, Brunetti M, Garattini S. Health-related quality of life (HR-QOL) and regulatory issues. An assessment of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) recommendations on the use of HR-QOL measures in drug approval. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(2):187-95. doi:10.2165/00019053-200119020-00005.
23. Delaye J, Cacciatore P, Kole A. Valuing the "Burden" and Impact of Rare Diseases: A Scoping Review. *Front Pharmacol*. 2022;13:914338. doi:10.3389/fphar.2022.914338.
24. Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A. The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol*. 2021;12:699466. doi:10.3389/fphar.2021.699466.
25. Jommi C, Addis A, Martini N, et al. Price and reimbursement for orphan medicines and managed entry agreements: does Italy need a framework? *Glob Reg Health Technol Assess*. Jan-Dec 2021;8:114-119. doi:10.33393/grhta.2021.2278.
26. Ponto J. Understanding and Evaluating Survey Research. *J Adv Pract Oncol*. Mar-Apr 2015;6(2):168-71.
27. Farindustria. I numeri dell'industria farmaceutica in Italia. Disponibile Online al [https://www.farindustria.it/app/uploads/2017/12/i-numeri-dellindustria-farmaceutica-in-italia\\_2019.pdf](https://www.farindustria.it/app/uploads/2017/12/i-numeri-dellindustria-farmaceutica-in-italia_2019.pdf). Ultimo accesso 18/03/2024.
28. OSSFOR. VII Report Annuale OSSFOR - Malattie Rare E Farmaci Orfani Verso Una Nuova Governance. Disponibile Online al <https://www.ossessoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2023/12/VII-Rapporto-Annuale-OSSFOR-Web.pdf>. Ultimo accesso 18/03/2024.
29. Detirek A, Locatelli I, Kos M. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. *Value Health*. May 2018;21(5):553-560. doi:10.1016/j.jval.2018.01.007.
30. Manea S, Visonà Dalla Pozza L, Minichiello C, et al. High-cost drugs for rare diseases: their expenditure and value based on a regional area-based study. *Health Serv Manage Res*. Feb 2024;37(1):52-60. doi:10.1177/09514848231151814.
31. Vataire AL, Cetinsoy L, Aballéa S, et al. Novel methodology for pharmaceutical expenditure forecast. *J Mark Access Health Policy*. 2014;2doi:10.3402/jmahp.v2.24082.
32. Farmadati. Prezzi di aggiudicazione Regionale. Farmagare. Disponibile Online al <https://farmagare.farmadati.it/>. Ultimo accesso 18/03/2024.
33. Farmadati. Compendio Farmaceutico. Farmadati. Disponibile Online al <https://www.farmadati.it/>. Ultimo accesso 18/03/2024.
34. AIFA. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019. Disponibile al [https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1283800/Linee\\_guida\\_dossier\\_domanda\\_rimborsabilita.pdf](https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1283800/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita.pdf). Ultimo accesso 18/03/2024.
35. ISTAT. Istituto Nazionale di Statistica. Popolazione residente per sesso, età e stato civile al 1° gennaio 2023. Disponibile Online al <https://demo.istat.it/>. Ultimo accesso 18/03/2024.

# APPENDICE



## 10 • APPENDICE

**APPENDICE**

*Testo completo della survey  
descritta nel capitolo 6*

*Valutazione tecnico-scientifica e  
Negoziazione prezzo e rimborso dei farmaci per MR*

**• INTRODUZIONE E OBIETTIVI**

Il progetto EXPLORARE è nato da una collaborazione tra Pharmalex Italy e ISPOR Italy – Rome Chapter con l'obiettivo di "rivedere in senso critico e propositivo il percorso e la valutazione che portano al rimborso dei farmaci per malattie rare per contribuire ad un accesso lineare e ad una migliore definizione del valore" (<https://www.explorare-rare.it/>). Il progetto si sviluppa grazie all'attività di *Workstream*, ovvero gruppi di lavoro che si incontrano per discutere e approfondire gli argomenti collegati al progetto. In tali *Workstream* sono coinvolti giovani rappresentanti dell'accademia, industria, istituzioni ed agenzie.

Nel corso di EXPLORARE 1.0 sono stati individuati alcuni aspetti critici della gestione dell'incertezza nella valutazione tecnico-scientifica e della definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità dei farmaci per malattie rare (<https://www.explorare-rare.it/documenti/>).

La seconda edizione del progetto (EXPLORARE 2.0) intende prioritizzare le criticità emerse specificando gli strumenti più adeguati per la loro gestione. Verrà quindi sviluppata un'analisi sulla frequenza delle criticità negli studi per i farmaci per malattie rare in sviluppo e prossime ad arrivare sul mercato (ad esempio, la frequenza di studi a braccio singolo o che non usano, tra gli *endpoint*, indicatori sulla qualità di vita correlata allo stato di salute). In secondo luogo verrà intercettata l'opinione degli *stakeholder* (istituzioni nazionali e regionali, referenti di imprese e di associazioni dei pazienti) su tali criticità e, soprattutto, sugli strumenti necessari alla loro gestione. A tale scopo è stato sviluppato il presente questionario per la cui compilazione si chiede la Sua gentile collaborazione.

**• DESCRIZIONE DEL QUESTIONARIO E ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE**

Il questionario si focalizza sia sulla valutazione tecnico-scientifica che sugli aspetti relativi alla negoziazione di Prezzo e Rimborso (P&R). Il questionario richiede circa 30-40 minuti per la compilazione ed è composto da 20 domande. Tutte le risposte dell'indagine saranno mantenute anonime e non saranno riconducibili alla sua identità.

**1. Le chiediamo nello spazio successivo di indicare a quale organizzazione appartiene:**

- Istituzioni pubbliche centrali (es. AIFA/ISS)
- Regioni
- Aziende sanitarie
- Imprese farmaceutiche
- Associazioni pazienti
- Società scientifiche

**2. Ordinare per importanza (frequenza e rilevanza) i seguenti aspetti critici degli studi clinici per i farmaci per malattie rare, nell'ottica di chi effettua la loro valutazione ai fini del P&R. (Per ordinare cliccare sulle caselle e trascinare secondo l'ordine desiderato).**

- Studi *single-arm*
- *Endpoint* surrogati non validati
- Bassa frequenza di *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs) specifici
- Durata limitata degli studi
- Minore confidenza sulla rilevanza clinica degli *endpoint*
- Numero dei pazienti reclutati
- Assenza di un comparatore

**3. Fornire un razionale dell'ordine.****4. A suo avviso, è possibile individuare eventuali altre criticità non specificate nella domanda 2? Se sì, specificare.****5. Ordinare per importanza (utilità per rendere più semplici e riproducibili le valutazioni di farmaci per malattie rare), le seguenti azioni. (Per ordinare cliccare sulle caselle e trascinare secondo l'ordine desiderato).**

- Definizione di criteri di scelta dei comparatori in assenza di studi *Head to Head*
- Linee guida su confronti indiretti
- Collaborazione con gli *European Reference Networks* (ERN) per il disegno degli studi
- Interazione strutturata con clinici, pazienti a caregiver per il disegno degli studi
- Linee guida sul ruolo di evidenze di *real-world*
- Linee guida sulla identificazione di eventuali comparatori

**6. Fornire un rationale dell'ordine fornito.****7. A suo avviso, è possibile individuare eventuali altre azioni non specificate nella domanda 5? Se sì, specificare.****8. Ordinare per importanza (frequenza e rilevanza) i problemi che si pongono per raggiungere un accordo sul P&R dei farmaci per malattie rare (Per ordinare cliccare sulle caselle e trascinare secondo l'ordine desiderato).**

- Incertezza sulla dimensione della popolazione *target*
- Incertezza sul profilo rischio-beneficio comparativo
- Incertezza sulla scelta di eventuali comparatori
- Assenza di evidenze di costo-efficacia sottomesse a fini negoziali
- Scarsa considerazione dei costi evitabili per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN)
- Scarsa considerazione dei costi evitabili per la società nel suo complesso
- La modalità di stima del costo terapia per paziente

**9. Fornire un rationale dell'ordine fornito.****10. A suo avviso, è possibile individuare eventuali altre problematiche non specificate nella domanda 8? Se sì, specificare.****11. Ordinare per importanza (utilità a raggiungere un accordo su P&R) i seguenti strumenti. (Per ordinare cliccare sulle caselle e trascinare secondo l'ordine desiderato).**

- Accordi di condivisione del rischio di esito
- Accordi di condivisione del rischio finanziario
- Indicazioni sul peso (%) di *unmet need*/valore terapeutico aggiunto/qualità delle prove nella negoziazione
- *Range* sui valori soglia di accettabilità a pagare (*Willingness To Pay*) rispetto al rapporto Incrementale di Costo-Efficacia, con valori più alti per farmaci per malattie rare
- Criteri pre-definiti di rinegoziazione in caso di estensione di indicazione

**12. Fornire un rationale dell'ordine fornito.****13. A suo avviso, è possibile individuare eventuali altri strumenti non specificati nella domanda 11? Se sì, specificare.****14. Ordinare per importanza (utilità a raggiungere un accordo su P&R) i seguenti interventi sul processo negoziale. (Per ordinare cliccare sulle caselle e trascinare secondo l'ordine desiderato).**

- *Scoping meeting* tra imprese ed AIFA per discutere i contenuti più critici del dossier da sottoporre
- Focus della futura CSE su nuovi farmaci ed estensione di indicazioni, lasciando agli Uffici AIFA la gestione di tutte le altre negoziazioni e rinegoziazioni
- Tempistica pre-definita per deduzioni e contro-deduzioni negoziali
- Accesso delle imprese alle valutazioni di Commissione Scientifico-Economica (CSE) ed Uffici, incluse le revisioni dei modelli economici

**15. Fornire un rationale dell'ordine fornito.****16. A suo avviso, è possibile individuare eventuali altri interventi non specificati nella domanda 14? Se sì, specificare.**

**17. Specificare il grado di accordo su queste affermazioni, indicando una 'x' tra 1 e 4. Se non diversamente specificato, le affermazioni riguardano in generale tutti i nuovi farmaci/ indicazioni e non solo i farmaci per malattie rare.**

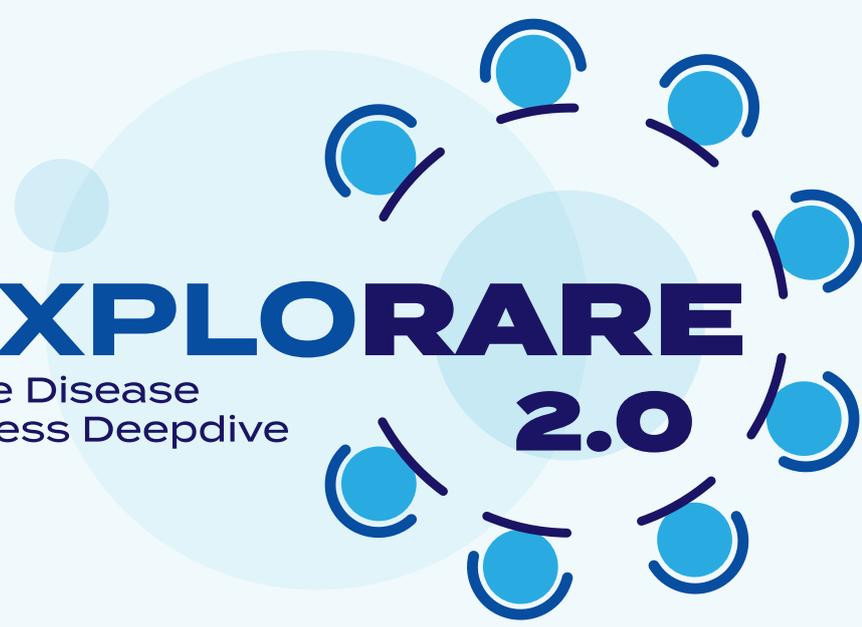
		Totalmente in disaccordo	Abbastanza in disaccordo	Abbastanza in accordo	Totalmente in accordo
<b>A</b>	L'avvio dell'applicazione del Regolamento Europeo sull'HTA dal 2028 per farmaci per malattie rare contribuirà a risolvere le maggiori criticità riferite alle evidenze 'coperte' da tale Regolamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>B</b>	Sono necessarie linee guida sull'ordine di priorità delle fonti da utilizzare per la stima della popolazione target da inserire nel Dossier di P&R	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>C</b>	Il <i>ranking</i> su bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove dovrebbe essere definito e pubblicato anche per i farmaci per i quali non è stata fatta domanda di innovatività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>D</b>	I <i>report</i> tecnico-economici di AIFA (ora disponibili per alcune terapie avanzate) dovrebbero essere pubblicati per tutti i farmaci/indicazioni innovativi o per i quali è stato individuato un bisogno terapeutico e/o valore terapeutici aggiunto massimo o importante e, nel caso di mancata pubblicazione specificarne la motivazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>E</b>	L'impatto sulla qualità di vita collegata allo stato di salute deve avere un maggiore ruolo nella definizione dei prezzi, rispetto alla situazione attuale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>F</b>	L'impatto sui costi diretti ed indiretti dovrebbe essere considerato di più nella stima dei costi evitati, rispetto alla situazione attuale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>G</b>	La costo-efficacia dovrebbe essere il primo criterio di negoziazione del prezzo per i farmaci, seguito, da una valutazione di impatto sulla spesa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Totalmente in disaccordo	Abbastanza in disaccordo	Abbastanza in accordo	Totalmente in accordo
<b>H</b>	Se venisse definito un valore soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia dei farmaci, questo dovrebbe essere più elevato per i farmaci per malattie rare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>J</b>	È opportuno definire criteri più specifici per la rinegoziazione dei prezzi in caso di estensione di indicazione, visto l'uso sistematico di un approccio <i>blended</i> (Per <i>blended price</i> si intende che in sede di rinegoziazione per un'estensione di indicazione il prezzo o lo sconto rinegoziato viene applicato a tutte le indicazioni)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**18. In caso di mancato o parziale accordo (croce da 1 a 3), indicare, se possibile e specificando a quale affermazione si fa riferimento con la lettera corrispondente, il rationale e come l'affermazione potrebbe essere modificata per aumentare il grado di accordo della risposta. Specificare poi eventuali altre criticità non indicate.**

**19. Indicare nello spazio sottostante eventuali criticità incontrate nel rispondere alle domande *Multi Line Text*.**

**20. Indicare nello spazio sottostante eventuali aspetti a suo giudizio rilevanti per il tema in oggetto e che non sono stati identificati.**



# **EXPLORARE**

Rare Disease  
Access Deepdive

**2.0**

