



ISPOR
Italy-Rome Chapter

in collaborazione con



PHARMALEX
Formerly **MAPROVIDER**

EXPLORARE

Rare Disease
Access Deepdive

RARE DISEASE DEEP DIVE & PROPOSALS

FEBBRAIO 2023

RARE DISEASE DEEP DIVE & PROPOSALS

FEBBRAIO
2023

Autori (in ordine alfabetico)

*Pier Luigi Canonico
Fulvio Luccini
Andrea Marcellusi
Valeria Viola*

Si ringraziano inoltre:

*Gianluca Agostoni, Giulia Bravo, Francesca Caprari,
Elisa Crovato, Francesco Damele, Annamaria De Luca,
Rossella Di Bidino, Mauro Di Gesù, Elisabetta Galai,
Carlotta Galeone, Maria Eugenia Guerrieri, Erica Leonetti,
Stefano Losi, Francesco Saverio Mennini, Marcello Pani,
Eva Pesaro, Paola Raimondo, Elvio Rossini, Annalisa
Scopinaro, Cristina Teruzzi, Antonia Tricarico, Raffaella Viti.*

Per la redazione del report hanno collaborato

*Domenico Giorgio e Chiara Lucchetti,
Pharmalex formerly MA Provider*

1 • INTRODUZIONE	pag. 1
2 • METODOLOGIA DI LAVORO	4
3 • ACRONIMI E ABBREVIAZIONI	10
4 • ANALISI DEI TEMPI DEL PROCESSO APPROVATIVO	12
4.1 • Materiali e Metodi:	13
4.1.a • Database	13
4.1.b • Procedura negoziale	14
4.1.c • Categorie di farmaci oggetto di analisi	15
4.1.d • Analisi statistica	16
4.2 • Risultati:	16
4.2.a • Farmaci Malattie Rare vs Farmaci Malattie non Rare	18
4.2.b • Farmaci Malattie Rare Orfani vs Farmaci Malattie Rare non Orfani	19
4.2.c • Farmaci Malattie Rare Orfani Innovativi vs Farmaci Malattie Rare Orfani non Innovativi	19
4.2.d • Farmaci per Malattia Rara che hanno negoziato un MEA vs Farmaci per Malattia Rara che non hanno negoziato un MEA	22
4.2.e • Agende	22
4.2.f • Correlazione tempistiche CTS/CPR	23
4.2.g • Procedura 100 giorni	24
4.3 • Conclusioni	26
5 • GESTIONE DELL'INCERTEZZA NELLA VALUTAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA E NELL'INDIVIDUAZIONE DEL PREZZO E RIMBORSO	28
5.1 • Incertezze e soluzioni nella valutazione tecnico scientifica	29
5.1.a • Difficoltà nella definizione delle Malattie Rare	30
5.1.b • Incertezza epidemiologica	30
5.1.c • Robustezza degli studi registrativi – bracci di controllo	31
5.1.d • Robustezza degli studi registrativi – endpoint	32
5.1.e • Valutazioni AIFA sui comparatori	33
5.1.f • Durata limitata degli studi clinici	33
5.1.g • Inadeguatezza degli attuali programmi di <i>Early Access</i>	34
5.1.h • Difficoltà nella gestione delle malattie ultra-rare	34
5.1.i • Qualità dei dati pre-clinici e traslazionali	34

5.2 • Incertezze e soluzioni nella definizione del prezzo e del rimborso	35
5.2.a • Valorizzazione della riduzione dei costi diretti e indiretti	35
5.2.b • Peso dei dati sulla qualità della vita (QoL) in sede negoziale	36
5.2.c • Assenza di linee guida per definire le analisi farmacoeconomiche più appropriate	37
5.2.d • Estensione di indicazione rara-rara: l'impatto di un nuovo sconto sulle indicazioni precedentemente rimborsate è solitamente elevato	38
5.2.e • Bisogno terapeutico elevato: quali considerazioni comporta in sede negoziale.....	38
5.2.f • Attuale ridotto utilizzo dei MEAs <i>outcome based</i> (utigli a gestire l'incertezza negoziale).....	39
5.2.g • Scarsa trasparenza sui criteri di costruzione del prezzo richiesto da parte dell'azienda e di assegnazione del prezzo rimborsato da parte dell'agenzia regolatoria	39
5.3 • Criticità e proposte condivise	40
5.3.a • La struttura dell'E-dossier è poco adatta ad un farmaco per malattie rare	40
6 • CONCLUSIONI e PROSPETTIVE	41

1 • INTRODUZIONE

Le malattie rare sono un gruppo di patologie distinte, ciascuna caratterizzata da una bassa prevalenza (meno di 5/10.000 persone in Europa)¹.

Si tratta di un gruppo di patologie eterogenee, spesso degenerative, disabilitanti e condizionanti in termini psicologici e sociali. Quella delle malattie rare è, inoltre, una realtà molto complessa, non solo per la numerosità e la diversità delle sue forme, ma anche per la grande variabilità di segni e sintomi che le caratterizzano².

Sebbene l'incidenza di queste patologie sia relativamente bassa, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce tra le 7.000 e 8.000 differenti malattie rare di cui l'80% di origine genetica ed il restante 20% costituito da malattie acquisite (tumori rari, malattie autoimmuni e infezioni). Questa cifra è però in continua crescita grazie al progredire delle scoperte scientifiche e delle conoscenze in ambito genetico³.

In Italia si stimano **circa 2 milioni di persone affette da malattie rare**, di cui 350.000 censiti al 2018 dal Registro Nazionale malattie rare⁴, un fenomeno molto esteso ed eterogeneo: vi sono infatti patologie che possono colpire fino a 7.000 persone, altre che contano solo una decina di pazienti.

Nell'estrema diversità, le malattie rare sono spesso accomunate dal **ritardo nella diagnosi** e dall'**assenza di un trattamento specifico**, aspetti che riducono l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti con esiti addirittura letali. Un altro aspetto da non sottovalutare è rappresentato dall'**elevato burden assistenziale**: le persone affette da malattia rara hanno necessità specifiche, ancora insoddisfatte, e necessitano non solo di uno specialista esperto ma, nella maggior parte dei casi, di una presa in carico multidisciplinare. Questo sottolinea l'importanza di creare alleanze e connessioni, sia a livello nazionale che internazionale, ed è anche per questo che sono state istituite a livello europeo le ERN (*European Reference Network*), costituite da centri di riferimento ed eccellenza⁴.

Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco, i farmaci orfani sono tutti quei medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare⁵. Nell'Unione Europea, per ottenere la designazione di orfano, è necessario che questi farmaci rispondano ad alcuni criteri stabiliti:

1. devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o è debilitante in modo cronico;
2. devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;

1. Legge 10 novembre 2021, n.175 " Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani", art. 2 "Definizione di malattie rare"

2. Sanità pubblica, accesso privato. XVIII Rapporto Pit salute 2015. (2016). Italia: Franco Angeli Edizioni.

3. Istituto Superiore di Sanità. Malattie rare. Malattie rare - ISS. Data ultimo accesso 18.01.2023

4. Relazione Programmatica. Malattie rare come priorità di sanità pubblica: le cinque necessità inderogabili dei pazienti. Settembre 2020. *relazione_programmatica_8settembre2020 (1).pdf*

5. AIFA. Farmaci orfani | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it). Data ultimo accesso 18.01.2023

3. non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo⁵.

Al fine di garantire le migliori terapie possibili ai pazienti, la normativa italiana prevede diverse misure finalizzate alla tutela della sperimentazione dei farmaci orfani e a consentire l'accesso precoce alle terapie per pazienti privi di alternative terapeutiche autorizzate. La principale regola per accedere a queste terapie, è rappresentata dalla procedura di autorizzazione centralizzata attraverso EMA (Agenzia Europea dei Medicinali), con modalità standard o condizionata⁵.

Il percorso valutativo in AIFA delle terapie per malattie rare e orfane è il medesimo delle terapie per malattie non rare, pur con alcune agevolazioni. Infatti, per rendere più rapido l'accesso a questi farmaci, la normativa vigente prevede che i farmaci orfani, ospedalieri o di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale siano valutati in via prioritaria rispetto agli altri farmaci, anche attraverso la convocazione di sedute straordinarie delle Commissioni, entro il termine di 100 giorni⁶. Per tali farmaci, inoltre, la normativa prevede la facoltà per l'azienda di presentare la domanda di classificazione e prezzo anteriormente al rilascio della loro autorizzazione all'immissione in commercio, a partire dal rilascio del parere positivo del CHMP⁵.

Non è infrequente, nella realtà, che la complessità scientifica, la qualità delle prove prodotte e la difficoltà nell'attribuire un valore economico corretto e sostenibile ritardino la conclusione del processo e la disponibilità della terapia per medici e pazienti.

Senza voler proporre modifiche sostanziali nel percorso valutativo, appare, tuttavia, ragionevole porsi la domanda se e quali momenti specifici del percorso, più di altri, rallentano il processo e quali potrebbero essere le soluzioni operative per evitare che ciò accada.

Con questa premessa, nel Luglio 2022 da un'idea di ISPOR Italy – Rome *chapter*, con la collaborazione di Pharmalex formerly MA Provider, **nasce il progetto EXPLORARE** con l'intento di rivedere in senso critico e propositivo il percorso e le valutazioni che portano al rimborso dei farmaci per malattie rare al fine di contribuire ad un accesso lineare e ad una migliore definizione del valore.

6. AIFA. Comunicazione AIFA su procedure 100 giorni (28/04/2015). Comunicazione AIFA su procedure 100 giorni (28/04/2015). Data ultimo accesso 18.01.2023

2 • METODOLOGIA DI LAVORO

Il progetto ExploRare si è articolato in **3 diverse fasi** ed ha visto il contributo e la partecipazione di ISPOR Italy - Rome Chapter, Pharmalex formerly MA Provider, membri dell'Accademia, Associazioni Pazienti ed Aziende Farmaceutiche. Per la finalizzazione del progetto, è stato sviluppato un approccio che ha permesso di analizzare una serie di tematiche di interesse dei principali stakeholder coinvolti nei diversi momenti del processo approvativo di nuovi farmaci per malattie rare.

Figura 1 • Progetto EXPLORARE - Fasi del Progetto



FASE 1

La prima fase all'interno del progetto EXPLORARE ha previsto tre step paralleli:

- raccolta di dati provenienti da fonti pubbliche disponibili (es: Odg ed esiti riunioni Commissioni AIFA, pubblicazioni su Gazzetta Ufficiale, sito EMA, sito Orphanet, etc) relativi alle tempistiche e modalità di negoziazione e definizione di prezzo dei farmaci per malattie rare in Italia. Tali dati sono stati poi sistematizzati all'interno di un database che ha premesso la preparazione delle analisi discusse nelle fasi successive del progetto;
- costituzione di un Board Scientifico di indirizzo del progetto e validazione dei risultati, in grado di individuare le criticità intrinseche al processo di valutazione dei farmaci per malattie rare (*1ª Riunione*) e, successivamente, validare una serie di proposte finalizzate al miglioramento della gestione della complessità scientifica ed economica della tematica (*2ª Riunione*);
- costituzione di tre gruppi di lavoro (da qui in avanti denominati *Workstream*, WS) che avevano l'obiettivo di approfondire le criticità individuate dal Board scientifico attraverso l'analisi di dati di letteratura e valutazioni derivanti dall'esperienza professionale dei partecipanti. Ciascun WS era composto da: un referente ISPOR, un referente Pharmalex formerly MA Provider, un referente esterno (es. associazione pazienti, ricercatore o regolatore) in qualità di esperto in materia, da uno a tre referenti dell'industria. Ciascun WS è stato guidato da un Lead incaricato di coordinare il gruppo di lavoro e presentare le proposte al Board.

Tabella 1 • Composizione del Board

Partecipanti	Affiliazione
Pier Luigi Canonico	Professore di Farmacologia presso Università del Piemonte Orientale e Presidente ISPOR Italy - Rome Chapter
Andrea Marcellusi	Research Fellow presso il CEIS-EEHTA, dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e Presidente Eletto ISPOR Italy - Rome Chapter
Annamaria De Luca	Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco presso Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Fulvio Luccini	Managing Director presso Pharmalex formerly MA Provider e membro del Comitato Direttivo ISPOR Italy - Rome Chapter
Francesco Saverio Mennini	Professore di Economia Sanitaria e Microeconomia, Research Director Eehta del CEIS dell'Università Tor Vergata di Roma e presidente SIHTA (Società Italiana di <i>Health Technology Assessment</i>)
Marcello Pani	Direttore della Farmacia Ospedaliera del Policlinico Gemelli e Segretario Nazionale SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie)
Annalisa Scopinaro	Presidente UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare onlus

FASE 2

La seconda fase del Progetto, racchiusa in un periodo di circa 4 mesi, ha riguardato la messa in pratica del progetto con la definizione, discussione e proposte di soluzione delle criticità dell'incertezza che gli stakeholders incontrano nel percorso regolatorio dei farmaci per la cura delle malattie rare.

Questa fase si è così articolata:

- **1ª Riunione del Board (31 Agosto 2022):** al Board è stata presentata un'analisi delle tempistiche di rimborso dei farmaci per malattie rare in Italia, a cui è seguita un'analisi preliminare sul prezzo e sui possibili criteri di definizione dello stesso. Al termine della presentazione e della discussione, il Board ha identificato tre temi ritenuti prioritari chiedendo ai WS di elaborare possibili proposte migliorative. Nello specifico, le tematiche da approfondire individuate sono state le seguenti:
 - analisi dei tempi del processo approvativo e individuazione dei fattori determinanti (*WORKSTREAM 1*);
 - gestione dell'incertezza nella valutazione tecnico scientifica (*WORKSTREAM 2*);
 - gestione dell'incertezza nel percorso di individuazione delle condizioni di prezzo e rimborso (*WORKSTREAM 3*).

Tabella 2 • Partecipanti ai Workstream

WORKSTREAM 1	
Analisi dei tempi del processo approvativo: Revisione/aggiornamento/integrazione dei dati e relative analisi già disponibili; individuazione di possibili fattori determinanti delle tempistiche.	
Lead	Fulvio Luccini - Managing Director, Pharmalex formerly MA Provider
	Gianluca Agostoni - Value & Access Lead, Sanofi
	Giulia Bravo - Local Regulatory Affairs Lead, Alexion
	Carlotta Galeone - Ricercatore presso Bicocca-Applied Statistics Center; Università degli Studi di Milano - Bicocca
	Paola Raimondo - Sr. Market Access Analyst, Pharmalex formerly MA Provider
	Antonia Tricarico - Strategic HEOR P&R Manager presso Bayer Pharmaceuticals e Membro Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)
WORKSTREAM 2	
Individuazione delle criticità nel percorso valutativo tecnico scientifico e delle possibili proposte per la riduzione dell'incertezza e la gestione dei gap.	
Lead	Valeria Viola - Institutional and Regulatory Affairs, Pharma Value
	Elisa Crovato - Pricing and Market Access Director, Chiesi Italia
	Francesco Damele - Value & Access Head, Sanofi
	Elisabetta Galai - AOU Maggiore della Carità di Novara e Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara; Membro Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)
	Carlotta Galeone - Ricercatore presso Bicocca-Applied Statistics Center; Università degli Studi di Milano - Bicocca
	Erica Leonetti - Market Access Manager, Pharmalex formerly MA Provider
	Stefano Losi - Value Access and Pricing Manager, Alexion
	Eva Pesaro - UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare onlus

WORKSTREAM 3

Individuazione delle criticità nel percorso di P&R in ambito malattie rare, nonché delle motivazioni più plausibili alle criticità, focalizzandosi sulla negoziazione CPR. Individuazione del ruolo della farmacoeconomia nella gestione dell'incertezza negoziale in CPR.

Lead	Andrea Marcellusi - Research Fellow presso il CEIS-EEHTA, dell'Università degli studi di Roma di Tor Vergata e Presidente Eletto ISPOR Italy Rome Chapter
	Francesca Caprari - Market Access Senior Director, Alexion
	Rossella Di Bidino - Senior Health Technology Assessment Expert - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli
	Mauro Di Gesù - Market Access Country Head Director, Sanofi
	Maria Eugenia Guerrieri - Market Access Sr Specialist, Biogen
	Elvio Rossini - Market Access Analyst, Pharmalex formerly MA Provider
	Cristina Teruzzi - Patient Access Director Italy, Greece, Malta & Cyprus, Sobi - Swedish Orphan Biovitrum s.r.l.
	Raffaella Viti - HTA Manager, Takeda e Membro del Comitato Coordinatore Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)

I tre *Workstream* (WS), seppur con metodologie specifiche dettate dalla tematica da approfondire, hanno seguito un percorso comune che si è snodato nell'arco di tre diversi incontri con l'obiettivo di sviluppare i seguenti aspetti:

1. riepilogo delle proposte del Board;
2. identificazione dei punti di sviluppo;
3. definizione delle criticità;
4. prioritizzazione delle criticità;
5. sviluppo di proposte per la mitigazione delle criticità.

Figura 2 • Summary delle attività dei Workstream

1			2			3					
Analisi dei tempi del processo approvativo			Gestione dell'incertezza nella valutazione tecnico-scientifica			Gestione dell'incertezza nel percorso di individuazione del prezzo e rimborso					
Revisione/aggiornamento/integrazione dei dati e relative analisi già disponibili; individuazione possibili fattori determinanti delle tempistiche			Individuazione delle criticità nel percorso valutativo tecnico-scientifico e delle possibili proposte per la riduzione dell'incertezza e la gestione dei gap			Individuazione delle criticità nel percorso di individuazione del prezzo e rimborso, ruolo della farmacoconomia nella gestione dell'incertezza, e proposte di miglioramento					
	Meeting	Data		Meeting	Data		Meeting	Data			
✓	1°	06/10/2022	✓	1°	03/10/2022	✓	1°	06/10/2022			
✓	2°	18/10/2022	✓	2°	20/10/2022	✓	2°	24/10/2022			
✓	3°	08/11/2022	✓	3°	14/11/2022	✓	3°	14/11/2022			
 Approfondimenti			 Criticità			 Motivazioni			 Proposte		

- **2ª Riunione del Board (23 Novembre 2022):** i Lead dei rispettivi WS hanno presentato le analisi e le proposte emerse all'interno delle diverse riunioni al Board Scientifico. Dopo una approfondita discussione, il Board ha validato ed integrato le proposte ritenute idonee e coerenti con gli obiettivi proposti nella prima riunione.
- **Report Finale:** le proposte emerse all'interno dei WS e validate dal Board scientifico sono state raccolte nel presente documento, finalizzato alla condivisione del percorso progettuale e dei risultati propositivi emersi.

FASE 3

I risultati del progetto sono obiettivo di presentazione e discussione in occasione di un simposio organizzato il 23 Febbraio 2023, nel mese dedicato alle malattie rare. 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.

3 • ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATI NEL REPORT

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
BIM	<i>Budget Impact Model</i>
CEA	Analisi Costo-Efficacia
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTS	Commissione Tecnico Scientifica
CPR	Commissione Prezzi e Rimborso
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EU	Unione Europea
FMR	Farmaci per Malattie Rare
FMnR	Farmaci per Malattie non Rare
FMRO	Farmaci per Malattie Rare Orfane
FMROnO	Farmaci per Malattie Rare non Orfane
FMROI	Farmaci per Malattie Rare Orfane Innovativi
FMROnI	Farmaci per Malattie Rare Orfane non Innovativi
GU	Gazzetta Ufficiale Italiana
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
MEA	<i>Managed Entry Agreement</i>
MEF	Ministero Economia e Finanza
P&R	Prezzo e Rimborso
PROs	<i>Patient Reported Outcomes</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
QoL	Qualità della Vita
RWE	<i>Real World Evidence</i>
SoC	<i>Standard of Care</i>
SSN	Servizio Sanitario Nazionale

4 • ANALISI DEI TEMPI DEL PROCESSO APPROVATIVO

4.1 • MATERIALI E METODI:

4.1.a • Database

L'analisi delle tempistiche autorizzative di AIFA è stata effettuata grazie alla consultazione di uno specifico database, costruito in ambiente Microsoft Excel®, e popolato con una serie di informazioni riguardanti i **farmaci di nuova registrazione** (prima indicazione di nuove entità terapeutiche) riportati negli esiti dell'Ufficio Procedure Centralizzate di AIFA che hanno ottenuto la Gazzetta Ufficiale a partire dall'anno 2016.

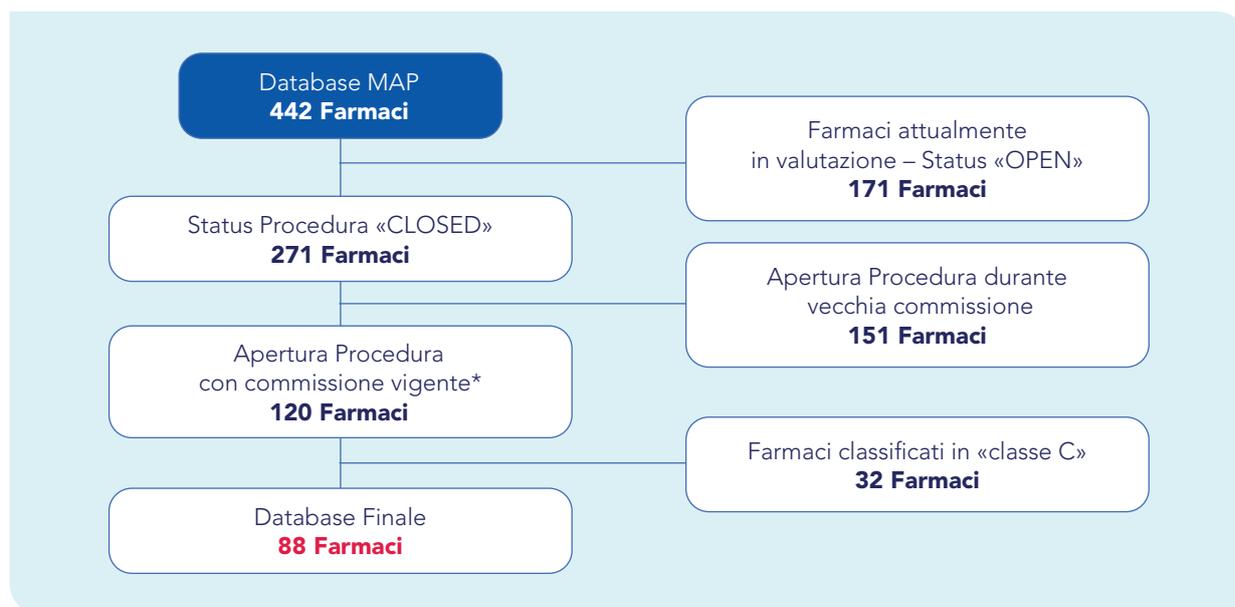
Nel database, per ogni farmaco, quando disponibili, sono state tracciate le seguenti informazioni:

- nome commerciale (tracciata dal sito dell'EMA);
- principio attivo (tracciata dal sito dell'EMA);
- azienda titolare dell'AIC (tracciata dal sito dell'EMA);
- data del parere del CHMP (tracciata dal sito dell'EMA);
- data della Marketing Authorisation UE (tracciata dal sito dell'EMA);
- data della pubblicazione in GUUE (tracciata dal sito EUR-Lex);
- data di apertura e di chiusura (parere) del processo valutativo di CTS e CPR (tracciata dalla GU);
- data di tutte le riunioni effettuate da CTS e CPR (tracciata dagli Esiti Settore HTA ed economia del farmaco CTS e CPR);
- data della determina AIFA (tracciata dalla GU);
- data della ratifica dell'accordo da parte del CdA (tracciata dalla GU);
- data di pubblicazione in GU (tracciata dalla GU);
- data di efficacia e validità della GU (tracciata dalla GU);
- indicazione rimborsata e classe di rimborsabilità del farmaco (tracciata dalla GU);
- se il medicinale è stato collocato nella classe Cnn (tracciata dalla GU)
- regime di fornitura del farmaco (tracciata dalla GU)
- se il farmaco ha indicazione per il trattamento di malattie rare (tracciato dal report di Orphanet contenente la lista dei medicinali per malattie rare in Europa)
- se ha ottenuto lo status di farmaco orfano (tracciato dal sito dell'EMA)
- se ha ottenuto lo status di farmaco innovativo (tracciato dall'elenco AIFA dei farmaci innovativi e dalle rispettive GU)
- se, nel processo di valutazione del farmaco, è stato negoziato un *Managed Entry Agreement* (MEA) e quale (tracciata dalla GU)
- se, nel processo di valutazione del farmaco, è stato negoziato uno sconto confidenziale (tracciata dalla GU)

Le analisi svolte, come mostrato in **Figura 3**, hanno incluso **solo i farmaci che hanno aperto la procedura in CTS con le attuali Commissioni** (entrate in carica ad ottobre 2018 ed in vigore al momento della redazione del presente documento) e che hanno ricevuto la GU entro il 27.04.2022, data che costituisce quindi il *cut-off* dei dati raccolti ed analizzati.

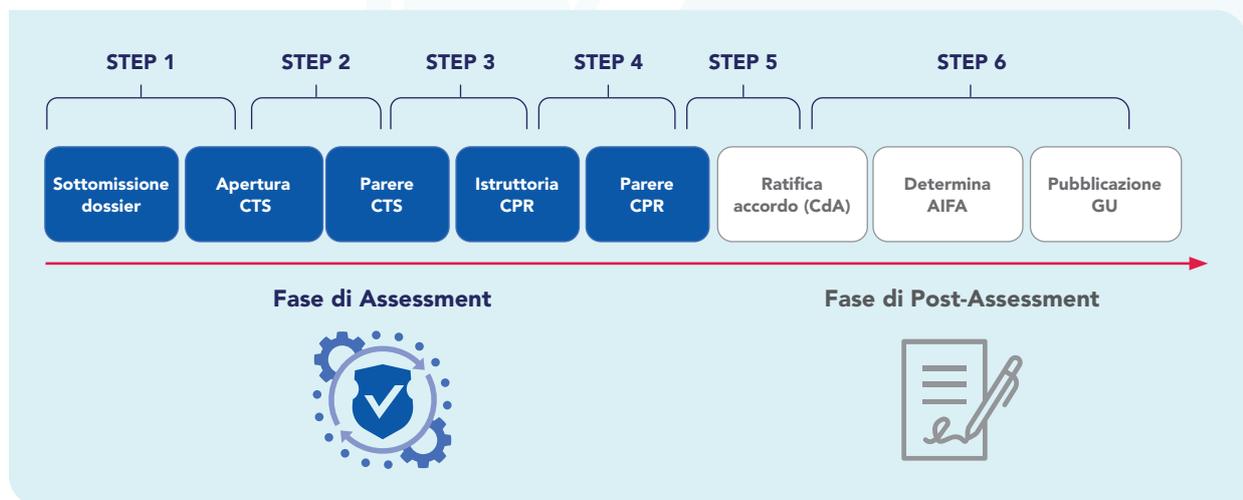
Sono stati esclusi dall'analisi i farmaci classificati in classe C.

Figura 3 • Farmaci inclusi nell'analisi



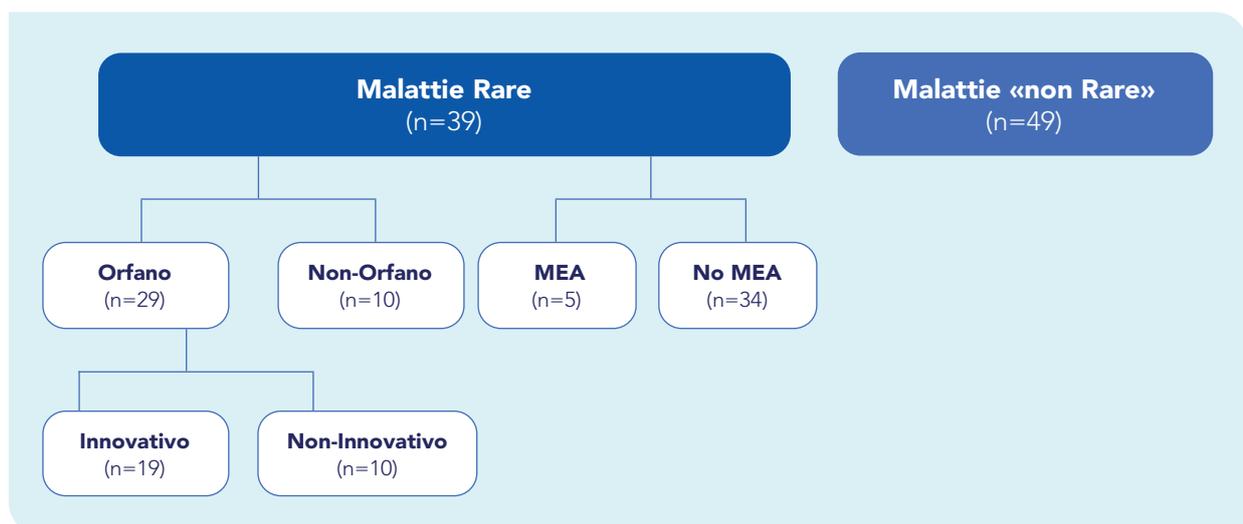
4.1.b • Procedura negoziale

L'analisi delle tempistiche autorizzative è stata effettuata suddividendo la procedura negoziale di ogni farmaco in sei distinti periodi, dove il punto di partenza coincide con la data della sottoscrizione del dossier di P&R e il punto di conclusione con la pubblicazione della relativa determina in GU. La **Figura 4** illustra la successione dei sei periodi. Il periodo 1 copre il tempo che intercorre tra la sottoscrizione del dossier di P&R e l'apertura della procedura in CTS. Il periodo 2 copre il tempo che intercorre tra l'apertura della procedura in CTS e il parere della stessa commissione, mentre il successivo periodo 3 riguarda il tempo necessario all'apertura dell'istruttoria in CPR ed il periodo 4 il tempo necessario per raggiungere l'accordo negoziale. I quattro primi periodi (1-4) determinano la fase di *assessment* (valutazione) di un farmaco. Il periodo 5 determina il tempo necessario al Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA per ratificare l'accordo negoziale, mentre il periodo 6 copre il tempo necessario per istruire la determina da parte di AIFA e la relativa pubblicazione in GU. Nel loro insieme, questi ultimi due periodi (5-6) determinano la fase di *post-assessment* del farmaco, dove le attività di ratifica, istruzione e pubblicazione determinano la tempistica amministrativa del processo negoziale.

Figura 4 • Step della procedura negoziale

4.1.c • Categorie di farmaci oggetto di analisi

Come mostra la **Figura 5**, all'interno dell'analisi si procede ad un confronto delle tempistiche di valutazione AIFA tra diverse categorie di farmaci. Farmaci per Malattie Rare (FMR) vs Farmaci per malattie non Rare (FMnR), Farmaci per Malattie Rare Orfane (FMRO) vs Farmaci per Malattie rare non Orfane (FMRnO), Farmaci per Malattie Rare Orfane Innovativi (FMROI) vs Farmaci per Malattie Rare Orfane non Innovativi (FMROnI), Farmaci per Malattia Rara che hanno negoziato un MEA vs Farmaci per Malattia Rara che non hanno negoziato un MEA.

Figura 5 • Categorie di farmaci incluse nell'analisi

4.1.d • Analisi statistica

I dati riportati nel testo e nelle figure successive sono presentati come mediana. Si è ritenuto opportuno utilizzare il dato mediano a causa della presenza di *outlier* e di una distribuzione dei dati ampiamente asimmetrica. Per completezza di informazione, i dati medi sono comunque disponibili.

4.2 • RISULTATI:

Nei primi 42 mesi di attività, l'attuale commissione ha autorizzato 120 farmaci, di cui 32 classificati in classe C. Gli 88 farmaci rimborsati hanno impiegato in mediana 438,0 giorni dalla sottomissione del dossier di P&R alla pubblicazione della GU. La **Figura 6** mostra in dettaglio i tempi medi di tutti gli step della procedura negoziale. I giorni trascorsi dalla sottomissione del dossier di P&R all'apertura della procedura in CTS sono stati 114,0, i giorni impiegati dalla CTS per esprimere il proprio parere sono stati 56,5 e 46,5 i giorni intercorsi dal parere della CTS all'apertura dell'istruttoria in CPR. I giorni impiegati dalla CPR per raggiungere l'accordo negoziale sono stati 98,5, mentre 35,5 sono stati i giorni necessari alla ratifica dell'accordo da parte del CdA. Infine, i giorni trascorsi dalla ratifica dell'accordo alla pubblicazione in GU sono stati 41,0.

Figura 6 • Farmaci valutati dall'attuale Commissione: durata mediana dei 6 step che compongono la procedura negoziale

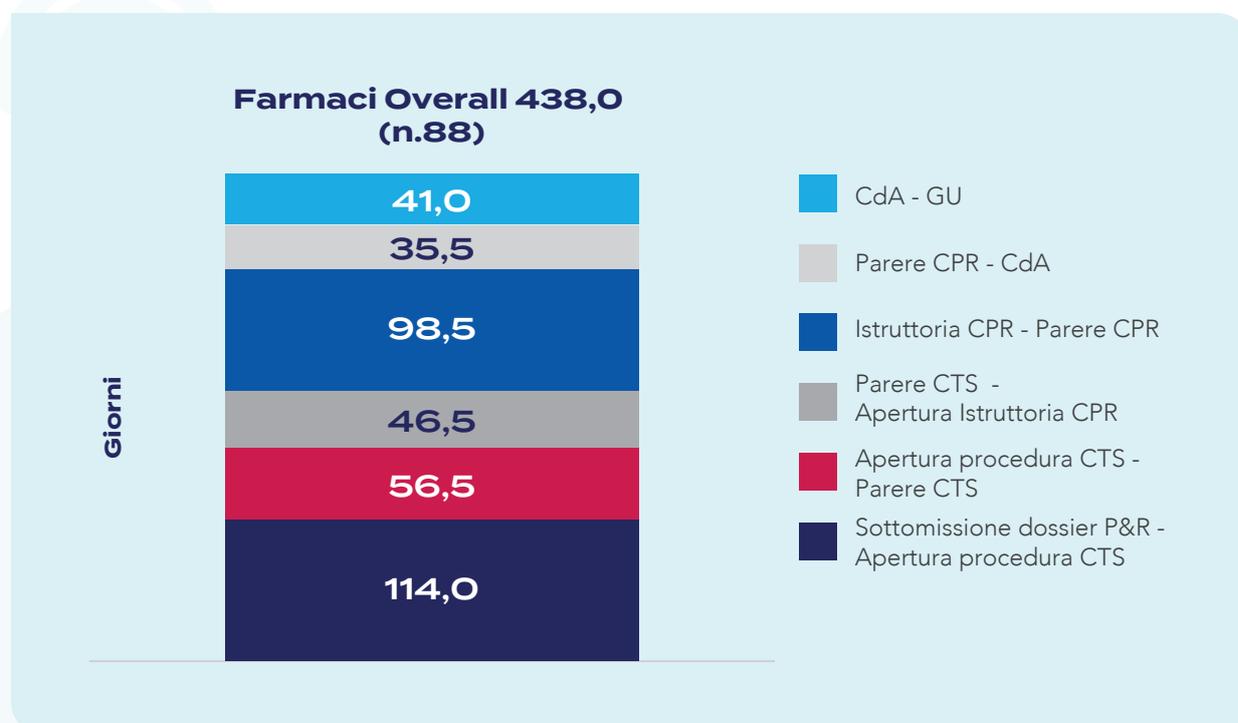


Figura 7 • Distribuzione tempi di valutazione : intero processo negoziale

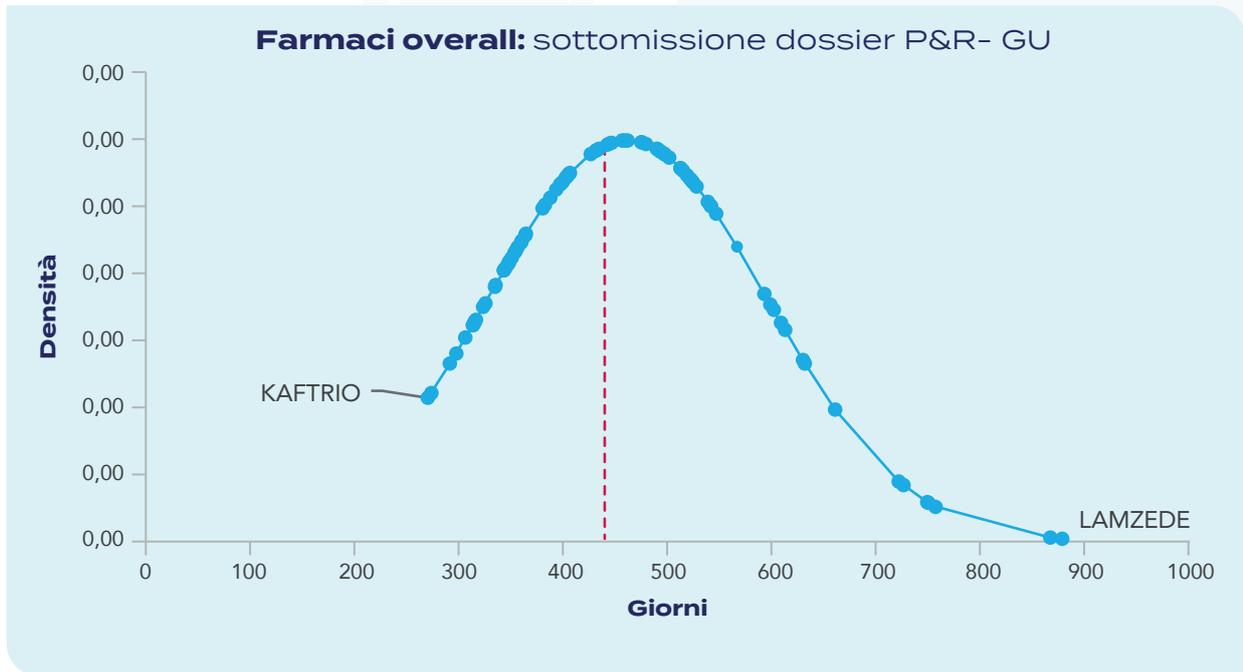
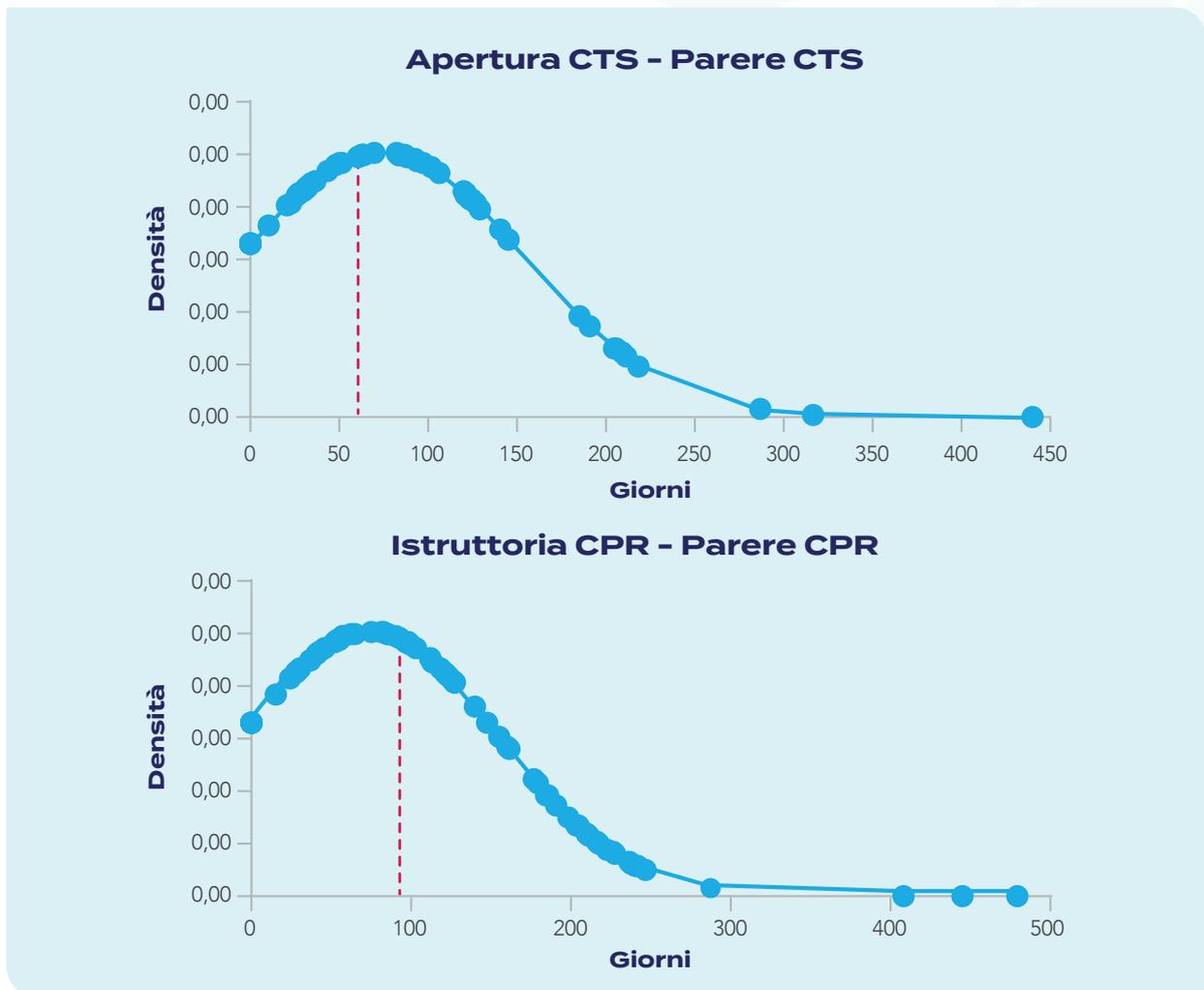


Figura 8 • Distribuzione dei tempi di valutazione: focus CTS e CPR



4.2.a • Farmaci Malattie Rare vs Farmaci Malattie non Rare

Confrontando le tempistiche dei FMR vs FMnR, si osserva che il tempo medio totale di valutazione dei FMR risulta essere stato del 18% più lungo rispetto al tempo impiegato per i FMnR. Nello specifico il tempo dei FMR è stato di 479,0 giorni (min 270,0 e max 877,0) e di 405,0 giorni (min 306,0 e max 756,0) per i FMnR.

- Il tempo di permanenza nella CTS dei FMR è risultato più che doppio (+112%) rispetto ai FMnR [70,0 vs 33,0 (+ 37,0 giorni)].
- Il tempo di permanenza in CPR dei FMR è risultato del 26% superiore rispetto ai FMnR [122,0 vs 97,0 (+25,0 giorni)].

Figura 9 • FMR vs FMnR: durata mediana dei 6 step che compongono la procedura negoziale

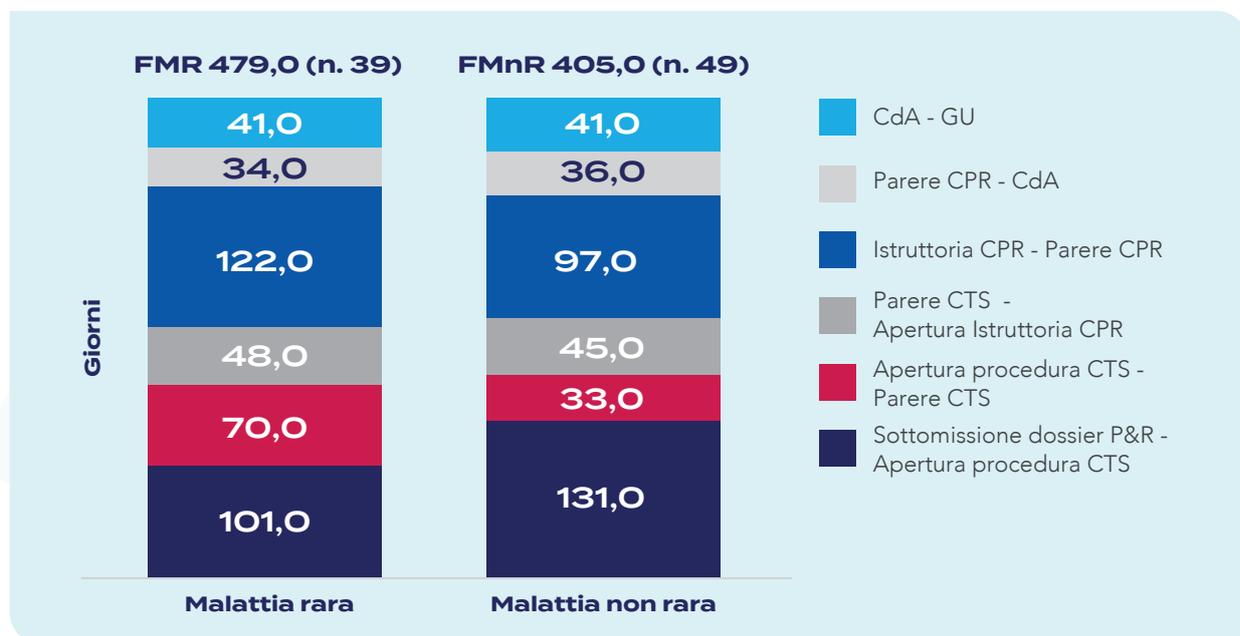
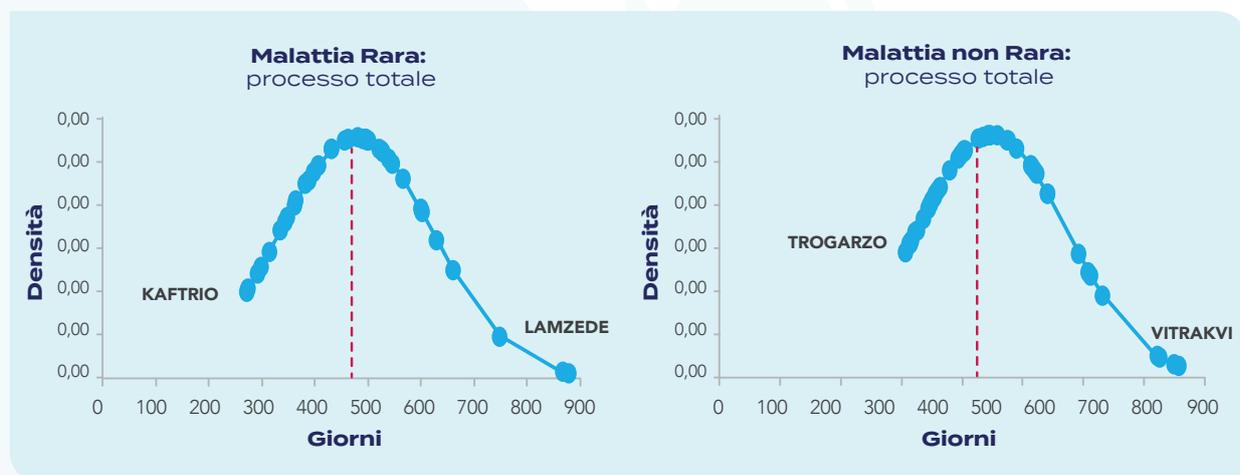


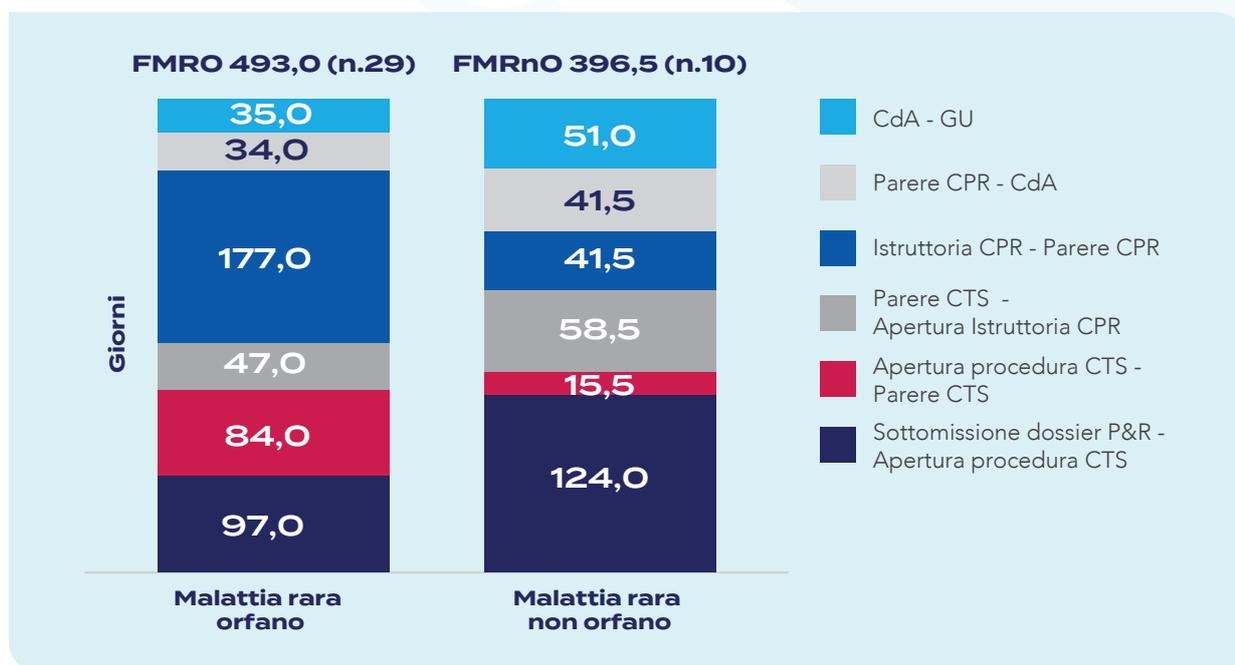
Figura 10 • Distribuzione tempistiche FMR vs FMnR: intero processo negoziale



4.2.b • Farmaci Malattie Rare Orfani vs Farmaci Malattie Rare non Orfani

Se i FMR vengono declinati secondo la caratteristica di orfano/non orfano, si nota come lo status di orfano rappresenti un fattore importante nell'allungamento dei tempi in CTS (4,4 volte più lungo) [84,0 vs 15,5 (+ 68,5 giorni)] e in CPR (3,3 volte più lungo) [177,0 vs 41,5 (+ 135,5 giorni)]. Il tempo totale dei FMRO è, però, solo del 25% più lungo rispetto ai FMRnO [493,0 vs 396,5 (+ 96,5 giorni)], questo può essere spiegato da una significativa riduzione di tutti gli altri momenti valutativi; in particolare si segnala, per i FMRO, la forte riduzione del periodo che intercorre tra il deposito e l'apertura in CTS (-23%) [97,0 vs 124,0 (- 27,0 giorni)].

Figura 11 • FMRO vs FMRnO: durata mediana dei 6 step che compongono la procedura negoziale

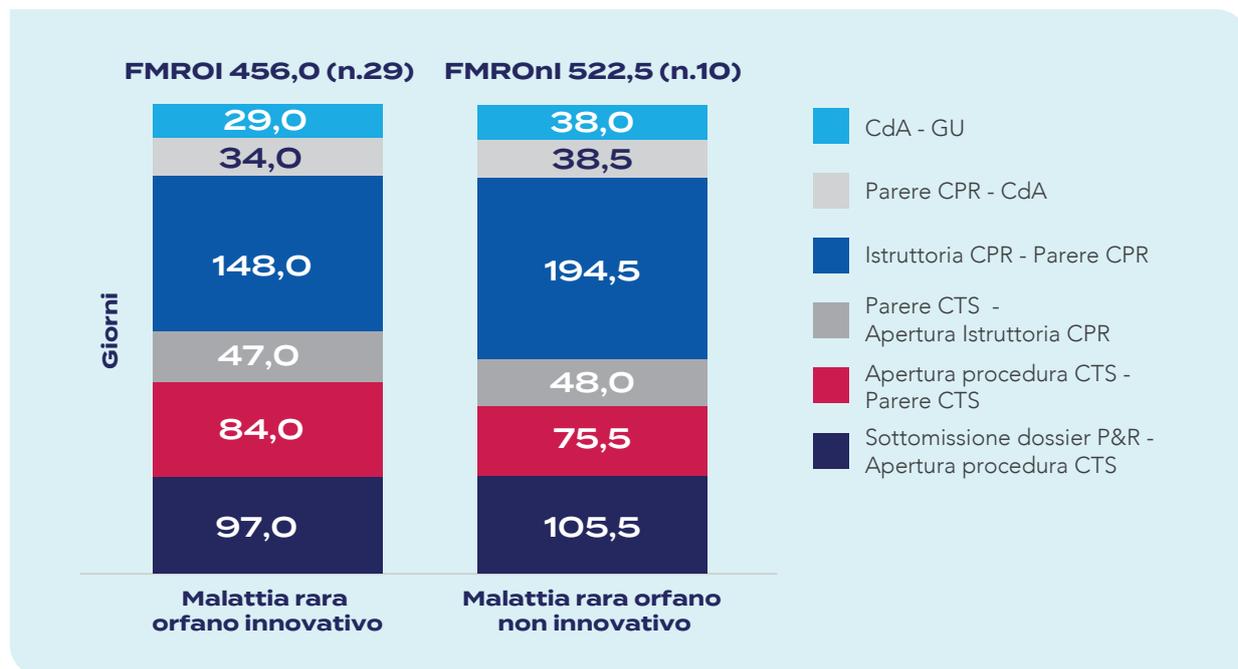


4.2.c • Farmaci Malattie Rare Orfani Innovativi vs Farmaci Malattie Rare Orfani non Innovativi

L'attribuzione dell'innovatività terapeutica ai FMRO (FMROI) riduce leggermente il tempo totale rispetto alla mediana dei FMRO [mediana 456,0 vs 493,0 (- 37,0 giorni)] ma non modifica il tempo di permanenza in CTS (84,0 vs 84,0 giorni). La mancanza del requisito di innovatività (FMROnI) non modifica significativamente il tempo di permanenza in CTS E (mediana 75,5 giorni); tuttavia, un tempo di permanenza in CPR di circa 6,5 mesi rende il tempo totale di valutazione il più lungo tra quelli valutati (522,5 giorni).

- Il tempo di permanenza nella CTS dei FMROI è risultato più lungo del 11% rispetto ai FMROnI [84,0 vs 75,5 (+ 8,5 giorni)].
- Il tempo di permanenza in CPR dei FMROI è risultato più breve del 24% rispetto ai FMROnI [148,0 vs 194,5 (- 46,5 giorni)].

Figura 12 • FMROI vs FMROni: durata mediana dei 6 step che compongono la procedura negoziale



I dati presentati sono una fotografia delle tempistiche, ma non ci danno informazioni sulle motivazioni sottese. Le analisi sono state quindi approfondite misurando le variabili che possono condizionare i diversi tempi di permanenza in CTS e in CPR.

A questo scopo sono stati considerati:

- il numero di approfondimenti in CTS, come misura della facilità con cui la commissione ha definito il *place in therapy*, i comparatori e il valore aggiunto;
- il numero di istruttorie in CPR, come misura della facilità con cui il comitato ha definito il valore economico del farmaco tenendo presente, però, che questo parametro è fortemente influenzato dalle aspettative dell'Azienda;
- il numero di rinvii; cioè quante volte il farmaco, pur essendo in agenda, non è stato trattato durante i lavori.

Vedremo poi che una ulteriore analisi sarà presentata sull'attività delle commissioni.

Tabella 3 • Mediane processo totale, CTS, CPR e focus sull'attività delle commissioni

	TOT	CTS	CPR	CTS			CPR		
				Rinvii	Approfondimenti	Audizioni	Rinvii	Istruttorie	Convocazioni
MR (n 39 - 44%)	479,0	70,0	122,0	0,0 (max 3,0)	2,0 (max 6,0)	0,0 (max 1,0)	0,0 (max 2,0)	3,0 (max 7,0)	1,0 (max 4,0)
MNR (n 49 - 56%)	405,0	33,0	97,0	0,0 (max 3,0)	1,0 (max 8,0)	0,0 (max 2,0)	0,0 (max 3,0)	2,0 (max 10,0)	0,0 (max 2,0)

	TOT	CTS	CPR	CTS			CPR		
				Rinvii	Approfondimenti	Audizioni	Rinvii	Istruttorie	Convocazioni
MR O (n 29 - 74%)	493,0	84,0	177,0	0,0 (max 3,0)	2,0 (max 6,0)	0,0 (max 1,0)	0,0 (max 2,0)	3,0 (max 7,0)	1,0 (max 4,0)
MR non O	396,5	15,5	41,5	0,0 (max 2,0)	0,5 (max 3,0)	0,0 (max 1,0)	0,0 (max 1,0)	2,5 (max 5,0)	0,0 (max 1,0)

	TOT	CTS	CPR	CTS			CPR		
				Rinvii	Approfondimenti	Audizioni	Rinvii	Istruttorie	Convocazioni
MR O I (n 19 - 66%)	456,0	84,0	148,0	0,0 (max 3,0)	3,0 (max 6,0)	0,0 (max 1,0)	0,0 (max 2,0)	3,0 (max 5,0)	1,0 (max 2,0)
MR O non I	522,5	75,5	194,5	0,0 (max 3,0)	2,0 (max 4,0)	0,0 (max 1,0)	0,5 (max 1,0)	2,5 (max 7,0)	0,0 (max 4,0)

La **Tabella 3**, oltre a riproporre i dati già presentati, mostra come i FMR richiedano più passaggi sia in CTS che in CPR rispetto ai FMnR, evidenziando al contempo come il driver principale sia lo status di orfano. Infatti, i FMRnO hanno un percorso decisamente più veloce, anche se raffrontati ai farmaci FMnR. Questo potrebbe essere dovuto alla difficoltà nel reperire competenze e pareri scientifici esterni ad AIFA, sia a causa di carenza di conoscenze specifiche sia per probabili conflitti di interesse e alle difficoltà a definire il valore economico del farmaco in mancanza, spesso, di un'ancora di prezzo.

Interessante risulta il caso dei FMROnI. Questi farmaci hanno il tempo di valutazione più lungo sia in CTS che in CPR e sono gli unici per cui compare una mediana di rinvii diversa da zero. È plausibile pensare che questi siano i farmaci per cui le posizioni di partenza, dell'agenzia e dell'azienda, siano molto diverse e per cui sia più debole la disponibilità delle parti a trovare un accordo.

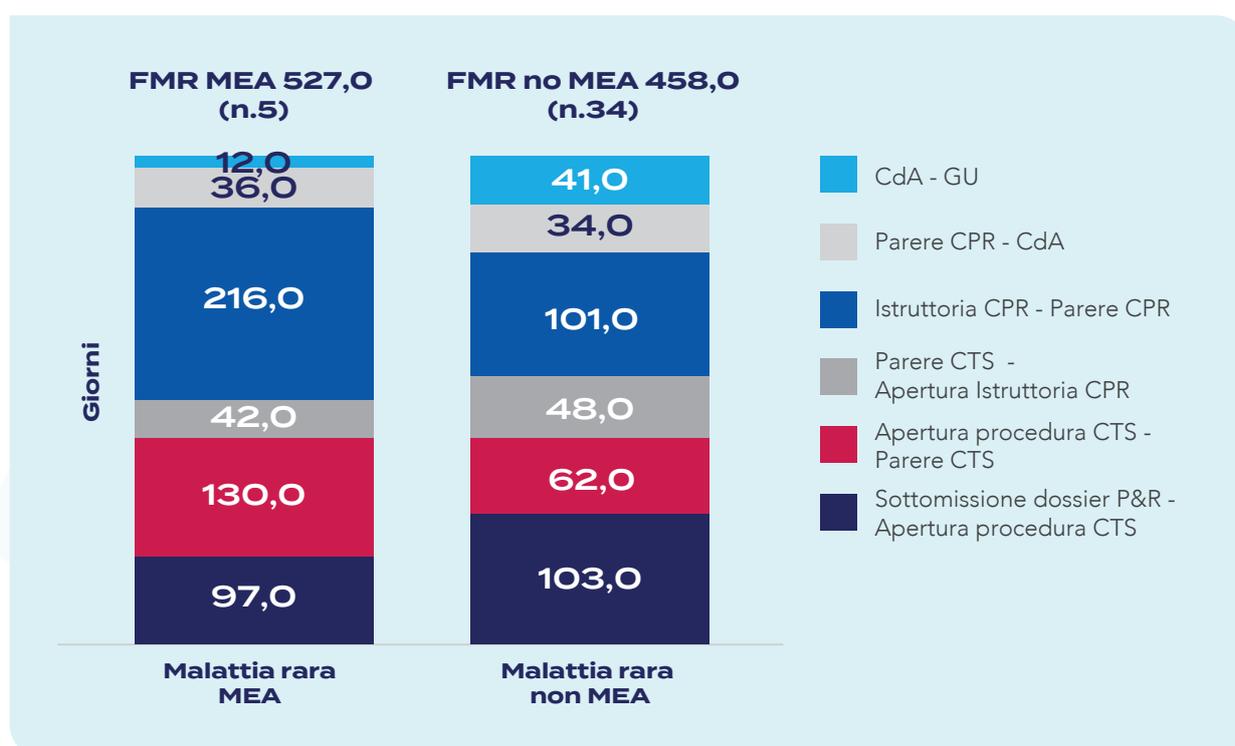
Dall'analisi è emerso un altro elemento interessante, ovvero che 11/88 (13%) dei farmaci analizzati sono stati ridiscussi in CTS dopo essere passati in istruttoria CPR.

Nello specifico 6 erano FMRO (21%) e 5 FMnR (10%). Questo dato conferma come il percorso dei FMRO sia più complicato e come per trovare un accordo economico in CPR non risulti infrequente tornare in CTS, al fine di ridefinire i parametri da prendere in considerazione nella negoziazione.

4.2.d • Farmaci per Malattia Rara che hanno negoziato un MEA vs Farmaci per Malattia Rara che non hanno negoziato un MEA

Nel campione preso in esame, dei 39 FMR, quelli ai quali è stato accordato un MEA sono stati 5. Il tempo mediano totale è stato di 527,0 giorni, +68,5 giorni rispetto ai 34 FMR che non hanno negoziato un MEA. La differenza più evidente è stata riscontrata nelle tempistiche di permanenza in CTS e CPR che risultano essere più che doppie nei FMR con MEA [mediana CTS 130,0 vs 62,0 (+ 68,0 giorni)], [mediana CPR 216,0 vs 101,0 (115,0 giorni)].

Figura 13 • FMR con MEA vs FMR non MEA : durata mediana dei 6 step che compongono la procedura negoziale



4.2.e • Agende

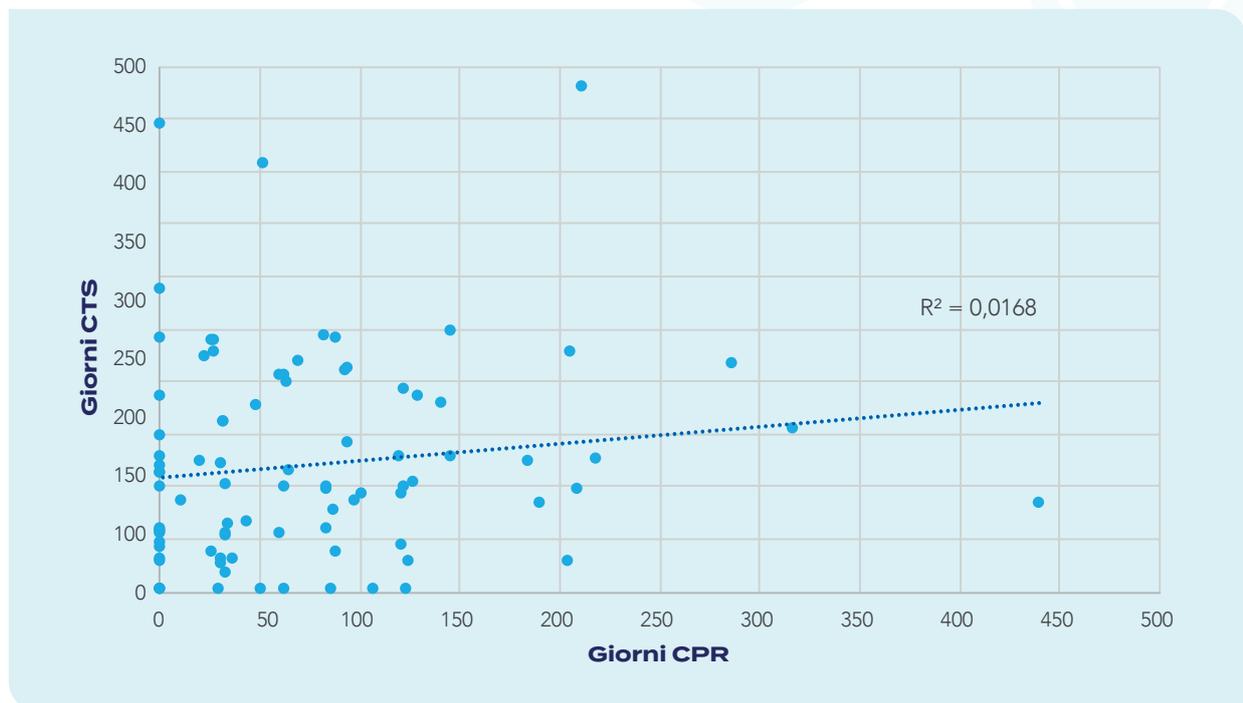
Un'ulteriore analisi è stata svolta per verificare se i giorni e le sessioni che le due commissioni hanno a disposizione per la valutazione dei farmaci siano analoghe e quindi sovrapponibili. I risultati mostrano che non esistono differenze tra il numero di giorni che la CTS e il CPR hanno dedicato alle valutazioni (in media 3,51 vs 3,58 giorni per ciascuna sessione mensile, rispettivamente) e la percentuale di farmaci che le due commissioni hanno rinviato alla successiva per esaurimento del tempo (28% vs 26% dei farmaci discussi in ciascuna sessione). Unica differenza è rappresentata dal numero di farmaci che le commissioni affronta in ogni sessione (in media 86,49 farmaci per la CTS e 105,78 per la CPR). **(Tabella 4)**

Tabella 4. Agende CTS e CPR

	CTS	CPR	Δ
Media sessioni mensili annuali (n)	1,33	1,44	0,12
Media giorni riunioni (n)	3,51	3,58	0,07
Media farmaci discussi (n)	86,49	105,78	19,29
Media farmaci rinviati (n)	27,38	29,37	1,99
Media farmaci rinviati in ciascuna riunione (%)	28%	26%	-2pp

4.2.f • Correlazione tempistiche CTS/CPR

Come ulteriore indagine abbiamo cercato di rispondere alla domanda se potesse esistere una qualche forma di correlazione tra la permanenza dei farmaci in CTS e la permanenza in CPR. Come mostrato in **Figura 14**, in realtà i dati non evidenziano alcuna correlazione che possa suggerire un trend o dare dei suggerimenti operativi.

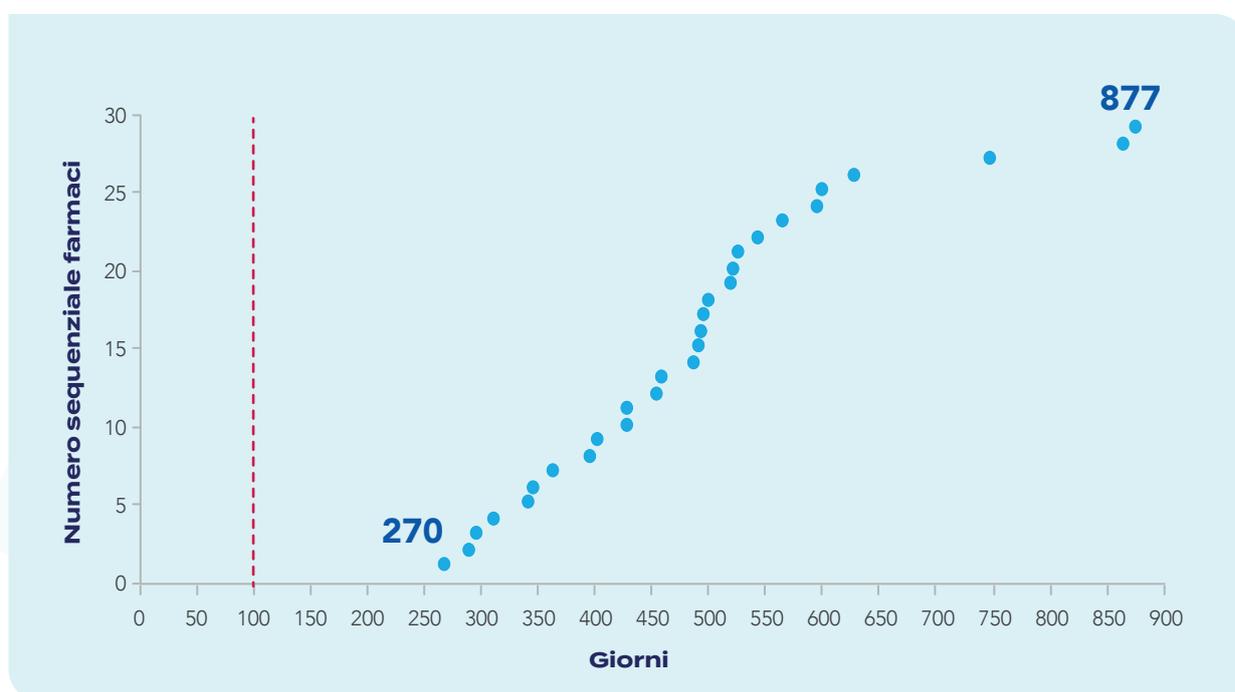
Figura 14 • Correlazione tra le tempistiche CTS e CPR

4.2.g • Procedura 100 giorni

Un focus particolare è stato dedicato alla cosiddetta “procedura 100 giorni”, entrata in vigore con la legge 98/2013 che istituiva un procedimento negoziale accelerato per alcune categorie di farmaci: farmaci orfani, farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale e i farmaci ospedalieri.

Per valutare l’efficienza di questa procedura abbiamo considerato nell’analisi i farmaci orfani per cui la richiesta si può presentare al momento dell’opinione del CHMP e non è soggetta alla previa accettazione da parte della CTS.

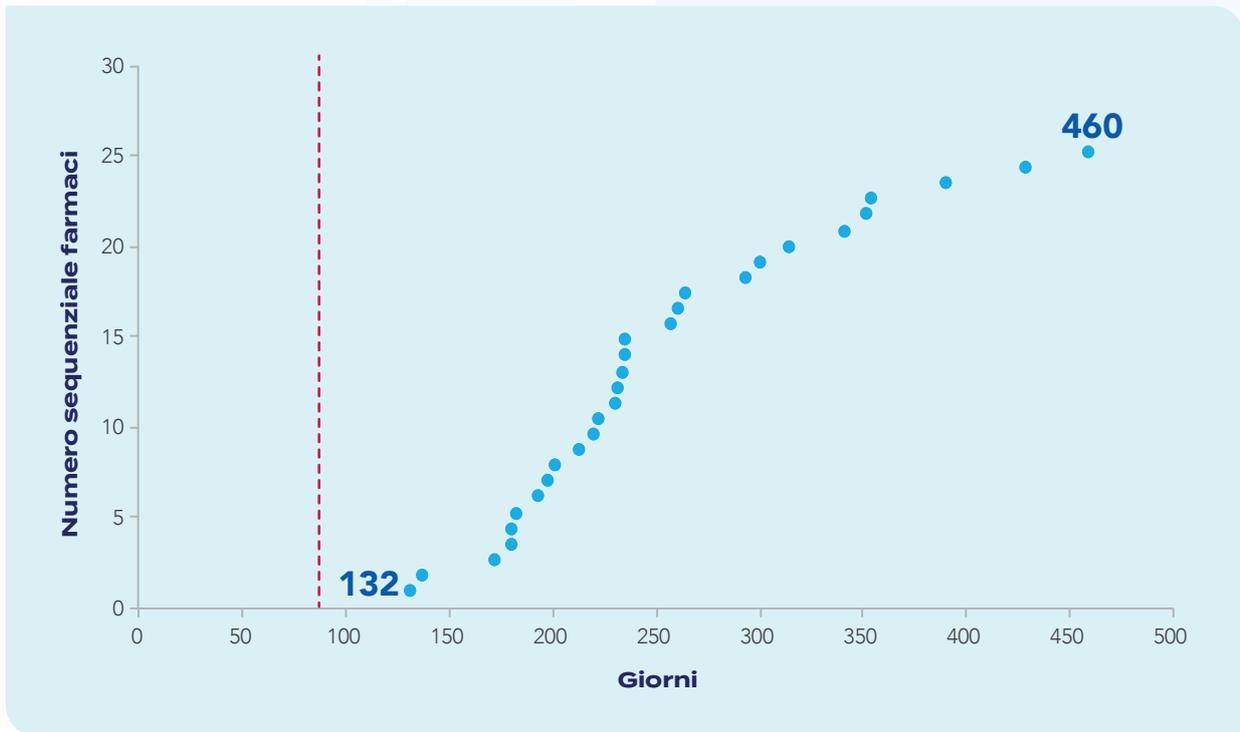
Figura 15 • Tempistiche di approvazione dei farmaci orfani (processo totale)



Sebbene alcune aziende potrebbero aver deciso di non usufruire della “procedura 100 giorni”, si evince dalla **Figura 15** che nessuno dei farmaci orfani per cui è stata richiesta la “procedura 100 giorni” ha ottenuto la GU entro tale termine (mediana 493,0 giorni; min 270,0; max 877,0).

Considerando che la durata della procedura è certamente influenzata dall’andamento della negoziazione, sono stati misurati i tempi che intercorrono tra la sottomissione del dossier di P&R e l’apertura dell’istruttoria in CPR, considerando ciò come proxy della prima proposta di prezzo da parte di AIFA. Anche in questo caso, come mostra la **Figura 16**, notiamo che nessun farmaco ha ricevuto la prima proposta di prezzo entro i 100 giorni (mediana 234,0 giorni; min 132,0; max 460,0).

Figura 16 • Tempistiche tra la sottomissione del dossier di P&R e l'apertura dell'istruttoria CPR



4.3 • CONCLUSIONI

Il gruppo di lavoro non è volutamente entrato nelle dinamiche delle singole negoziazioni in quanto l'esito e la durata sono influenzati dalle attese e dai comportamenti delle due parti (azienda e commissioni), registrando gli esiti e le dinamiche delle valutazioni AIFA in maniera pragmatica e imparziale.

Dalle analisi effettuate si evince che i FMR **non beneficiano di nessun accorciamento dei tempi di valutazione** rispetto ai FMnR ma che, al contrario, hanno dei tempi mediani di valutazione più lunghi. Questo fenomeno può essere variamente commentato a seconda che si consideri o meno che le malattie rare debbano avere una qualche forma di privilegio valutativo.

Dall'altro lato, il dato potrebbe essere considerato prevedibile laddove si consideri che i FMnR, spesso, entrano in aree molto conosciute, di cui le commissioni hanno buona contezza e in cui è abbastanza facile definire dei corridoi di prezzo. La situazione, invece, sembra farsi più ostica per i FMR, soprattutto quando alla rarità della malattia si affianca lo status di orfano.

Abbiamo constatato, infatti, che lo status di orfano rappresenta il vero scoglio ad una valutazione rapida; i tempi di permanenza nelle commissioni sono da 3,3 (CPR) a 4,4 (CTS) volte più lunghi rispetto ai farmaci per malattie rare che non hanno lo status di orfano.

Le possibili spiegazioni di ciò potrebbero essere diverse; ne proponiamo alcune di seguito:

- a. scarsa qualità delle prove dovuta alla parziale carenza informativa dei trial:
 - i. interessamento di pochi pazienti;
 - ii. mancanza di un braccio di controllo;
 - iii. utilizzo di end point surrogati;
- b. carenza di conoscenze specifiche relative alla patologia in oggetto all'interno di AIFA;
- c. difficoltà nel reperire competenze esterne ad AIFA anche a causa di potenziali conflitti di interesse; infatti i pochi esperti nel pattern terapeutico potrebbero essere collegati alla sperimentazione;
- d. disaccordo sul *place in therapy* laddove, in mancanza di un farmaco approvato, si usino farmaci non approvati;
- e. difficoltà nel definire "l'ancora di prezzo", mancando un comparatore approvato;
- f. uso non consolidato delle valutazioni farmaco economiche;
- g. posizioni iniziali sul prezzo molto distanti tra azienda e agenzia.

Dalle analisi è emerso che, per alcuni farmaci, l'allungamento delle tempistiche è stato causato anche da un doppio o triplo ritorno in CTS. Infatti, 11 su 88 farmaci analizzati sono stati ridiscussi in CTS dopo aver ottenuto l'istruttoria in CPR, di questi 6 erano FMRO.

Le motivazioni del ritorno di questi farmaci in CTS potrebbero essere diverse, abbiamo ipotizzato due possibili casi:

1. disaccordo dell'azienda con il parere della CTS non espresso al momento della comunicazione delle decisioni della stessa.
2. richiesta di riformulare il parere per rivedere il *place in therapy* o i comparatori a seguito di un mancato accordo sulle condizioni di prezzo e rimborso.

In ultimo, le analisi evidenziano che nel caso in cui al FMRO non venga attribuita l'innovatività le tempistiche di valutazione si allungano ulteriormente. Per questi farmaci (FMROnI), infatti, si raggiunge il tempo mediano di valutazione più lungo (mediana di 522,5 giorni), ampiamente spiegato da una più lunga permanenza in CPR (194,5 vs 148,0 giorni) e dal fatto che i FMROnI presentano un inaspettato, ed al momento inspiegabile, valore mediano più alto di "argomenti rinviati" in CPR.

È importante sottolineare che con il presente lavoro non si intende entrare nella discussione volta a definire se un FMR debba avere una corsia privilegiata rispetto ad un FMnR, ma certamente si ritiene che, se un farmaco offre un'opportunità di trattamento per una malattia rara, con opzioni terapeutiche inesistenti o non adeguatamente trattata, tutte le parti coinvolte dovrebbero trovare soluzioni affinché il farmaco arrivi rapidamente al paziente.

Ad oggi, in base ai dati raccolti, ciò non sembra accadere.

Un'ultima riflessione andrebbe fatta sulla "procedura 100 giorni" che, nata per questo scopo, sembra aver fallito nel suo intento mostrandoci tutte le sue debolezze applicative.

5 • GESTIONE DELL'INCERTEZZA NELLA VALUTAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA E NELL'INDIVIDUAZIONE DEL PREZZO E RIMBORSO

5.1 • INCERTEZZE E SOLUZIONI NELLA VALUTAZIONE TECNICO - SCIENTIFICA

La seguente sezione descrive, attraverso il lavoro del *Workstream 2*, le principali tematiche e criticità discusse nel percorso valutativo tecnico-scientifico e le proposte sviluppate per la riduzione dell'incertezza e la gestione dei gap. In **Figura 17** vengono sintetizzate le maggiori criticità individuate.

Figura 17 • Criticità individuate dal WS2



5.1.a • Difficoltà nella definizione delle malattie rare

Si ritiene auspicabile individuare una definizione di malattia rara (diversa dalla malattia ultra-rara), con l'obiettivo di definire gli standard minimi rispetto al tipo di valutazione da applicare. Trovare una definizione potrebbe essere complesso, in quanto la grande eterogeneità di malattie rare rende difficile individuare ciò che può accomunarle.

Nonostante risulti evidente che siano da attenzionare sia le numeriche dei pazienti affetti che i costi dei farmaci, una chiara definizione è necessaria anche per non incorrere nel pericolo che troppe sottopopolazioni di una stessa patologia vengano definite rare. Ciò potrebbe accadere in particolare nell'area oncologica, dove ogni specifica forma tumorale (ad esempio in base al tipo di mutazione sottesa), potrebbe essere identificata come una specifica indicazione rara; per questo motivo, è bene che vi sia una differenziazione tra malattia rara e tumore raro.

In questo contesto, si propone di **utilizzare la definizione europea di farmaco orfano** che, oltre all'epidemiologia, tiene conto di diversi altri fattori. Infatti, i farmaci orfani (i.e. indicazioni orfane) nell'Unione Europea devono rispondere ai seguenti criteri⁷:

- devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;
- devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;
- non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.

5.1.b • Incertezza epidemiologica

L'incertezza del dato epidemiologico è spesso intrinseca nel caso delle malattie rare; questa incertezza può, inoltre, essere dinamica e variare ad esempio in base alla disponibilità di screening specifici, qualora si tratti di malattie genetiche rare. A volte, la malattia è così rara o poco riconoscibile da non consentire ai clinici di generare ipotesi diagnostiche robuste.

Per questo motivo, si propone di **facilitare gli screening e le diagnosi** per far emergere i reali dati di incidenza e prevalenza, così da identificare precocemente i centri per la diagnosi e cura della patologia.

In particolare, il quesito da porsi è se un dato epidemiologico più solido possa determinare un maggiore valore per il farmaco, conferendo maggiore qualità anche all'intero pacchetto di evidenze. Una mancanza di dati accurati derivante da questa incertezza risulta spesso in una sottostima dell'incidenza e della prevalenza, che influenzerà la valutazione di un farmaco.

Solitamente, l'ente regolatorio e le aziende si avvalgono del dato Orphanet, soprattutto in assenza di dati a livello locale. L'utilizzo di Orphanet non è tuttavia esente da criticità, basti considerare che spesso si avvale di fonti non specifiche.

7. AIFA. Farmaci orfani | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it). Data ultimo accesso 18.01.2023

Per aumentare la robustezza del dato epidemiologico, si propone (i) **di produrre stime a livello locale, utilizzando registri di patologia o database amministrativi**, in modo tale da facilitare le scelte del decisore. Inoltre, nel caso in cui il dato locale non fosse accessibile, una possibile soluzione è quella di (ii) mutuare stime epidemiologiche basate su revisioni sistematiche della letteratura provenienti da Paesi EU ad alto reddito. Nel caso in cui anche questi dati fossero mancanti, si può (iii) ricorrere ai dati epidemiologici presi da **stime EU** o, in extremis, utilizzare (iv) **dati extra EU**. In ultimo, qualora ci si trovasse in caso di estrema scarsità di dati e di massima incertezza epidemiologica, si ritiene utile (v) **validare le stime di letteratura tramite expert opinion** con tecniche qualitative, come ad esempio il metodo Delphi, al fine di renderle accettabili dall'autorità regolatoria, per facilitare e velocizzare l'intero processo.

5.1.c • Robustezza degli studi registrativi – bracci di controllo

È opinione comune che la **qualità degli studi registrativi, spesso in single arm**, sia da considerarsi un elemento critico nella valutazione tecnico scientifica. Spesso, infatti, vengono effettuati studi a singolo braccio di trattamento che sono accettati a livello dell'*European Medicines Agency* (EMA) per la valutazione del rapporto rischio/beneficio, ma che non sono considerati sufficientemente robusti dalla nostra agenzia regolatoria a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo.

Il giudizio del valutatore è influenzato dall'eventuale presenza dei dati in letteratura; infatti, qualora la letteratura riportasse delle alternative terapeutiche, risulterebbe difficile giustificare uno studio clinico in *single arm*.

È sicuramente un elemento da considerare il fatto che, di norma, i trial clinici vengano sovente condotti fuori dall'Italia, nonché pianificati dalle aziende con molti anni di anticipo; una volta concluso lo studio, il rappresentante locale dell'azienda farmaceutica riceve il pacchetto completo di evidenze contenente i risultati dello studio, senza aver avuto la possibilità di intervenire sulle modalità di svolgimento dello stesso. In questo caso, nel momento in cui ci si trovi davanti a studi clinici in *single arm*, si può **ricorrere a metodiche indirette** atte a valutare e quantificare il valore aggiunto di un farmaco; le scelte tra le metodiche che si hanno a disposizione sono molteplici e pertanto si ritiene necessario istituire dei **panel di esperti per giudicare quelle più appropriate**.

La prima distinzione da effettuare nel confronto indiretto tra trattamenti è tra *patient-level* e *study-level*. Le evidenze più solide in questa famiglia di modelli sono quelle *patient-level*, che consistono nel raccogliere dati *Real World* dei pazienti trattati nella reale pratica clinica e, tramite tecniche di *propensity score*, valutano l'effetto causale di un trattamento rispetto agli SoC utilizzando i dati degli studi osservazionali. Spesso, da letteratura internazionale i dati utilizzati per gli *external control group* provengono dai registri pazienti, che in Italia non sono presenti.

In questo contesto, **acquisiscono grande rilevanza anche i synthetic arm**. Nello specifico, all'interno del braccio sintetico possono essere raccolte quelle evidenze relative ad una consolidata pratica d'uso. Il *synthetic arm* si utilizza sia laddove esistano diversi comparatori, sia lad-

dove non siano stati individuati comparatori di riferimento; in questo, ultimo caso, si ritiene appropriato utilizzare la *Best Supportive Care* (BSC). In tal modo, tramite il confronto tra il farmaco in oggetto di valutazione e il braccio sintetico, è possibile verificare la presenza di un possibile valore aggiunto: tale strategia può essere utile laddove sussista incertezza in un determinato setting di malattia.

Al fine di facilitare la valutazione a livello locale, sarebbe opportuno che fosse EMA a valutare l'eventuale contributo aggiuntivo del braccio sintetico; infatti, presentare un confronto di questo tipo direttamente ad AIFA potrebbe non portare alcun beneficio ai fini valutativi.

5.1.d • Robustezza degli studi registrativi – endpoint

All'interno degli studi clinici registrativi si può, inoltre, individuare la quarta criticità, che riguarda gli **endpoint** selezionati per valutare l'efficacia del trattamento farmacologico in esame. La problematica che si rileva è dovuta al frequente utilizzo di endpoint surrogati non validati; infatti, nella fase valutativa dei farmaci orfani emergono spesso critiche verso gli endpoint surrogati, talvolta considerati di dubbia rilevanza clinica. La risposta è da ricercarsi nella **validazione degli endpoint surrogati**, spesso richiesta direttamente dall'ente regolatorio.

Il processo di validazione è lungo e complesso, con varie gradazioni, che si contrappone alla necessità e alla richiesta di velocizzare l'accesso del nuovo trattamento farmacologico da parte degli stakeholder. Le proposte individuate dal *Workstream* al fine di superare tale elemento critico sono state molteplici:

- promuovere una **maggiore collaborazione**, qualora ci fossero riferimenti italiani, **con gli ERN (European Reference Networks)** per l'identificazione degli endpoint.
- **coinvolgere attivamente specialisti, pazienti e caregiver** per supportare la definizione di endpoint con rilevanza clinica, già dalle prime fasi del disegno dello studio clinico. Si ritiene di indubbia utilità, inoltre, ricorrere ad un **Delphi Panel**; infatti, definire il peso specifico da attribuire alla rilevanza clinica di un endpoint per le malattie rare - ancor più se si parla di patologie rare non oncologiche – potrebbe rivelarsi complesso e di difficile attuazione. Si sottolinea, inoltre, l'opportunità di attribuire maggiore rilevanza ai **PROs (Patient Reported Outcomes)**, per comprendere la prospettiva del paziente rispetto ad un endpoint e considerare la durabilità dell'effetto e gli eventi avversi.
- **sfruttare l'introduzione del nuovo Regolamento HTA**. Dalla sua introduzione, spetterà all'HTA centralizzato definire la rilevanza degli endpoint ai fini della valutazione dei pagatori: la valutazione non sarà più nazionale bensì centralizzata; permangono, tuttavia, dubbi inerenti sulla strategia a livello dei singoli Paesi, che dovrebbero tenere conto della valutazione centrale sui singoli endpoint validati anche in presenza di una diversa **willingness to pay** locale. A tal proposito, si potrebbe lavorare sulle possibili variabili per rendere accettabile localmente il **Joint Clinical Assessment** (consensus adattabilità - endpoint).

5.1.e • Valutazioni AIFA sui comparatori

La scelta dei **comparatori** rappresenta una criticità con rilevanza crescente che impatta sul processo valutativo a livello nazionale.

Nel caso di malattie rare oncologiche, spesso le aziende decidono di posizionare la terapia farmacologica in una linea successiva alla prima, promuovendo autonomamente un restringimento dell'indicazione. Nonostante ciò, l'Agenzia può richiedere alle aziende farmaceutiche di considerare come farmaci comparatori anche quelli utilizzati in prima linea, che nel caso delle malattie rare, includono spesso farmaci non negoziati sfruttando la legge 648/96 o farmaci classificati come **off label**. In generale, è importante porre l'attenzione sull'utilizzo della SoC.

Le proposte individuate dal gruppo sono di seguito riportate:

1. per le malattie rare, restringere il **confronto solo con i farmaci della stessa linea di trattamento**, superando la problematica sopra descritta.
2. **aggiungere uno studio in RWE al pacchetto di evidenze** (es. studio retrospettivo degli ultimi sei mesi da cartella clinica per descrivere gli SoC). Questo andrebbe a validare lo SoC agli occhi del regolatore, dimostrando i trattamenti utilizzati nella reale pratica clinica in quella specifica linea di trattamento.
3. **a seguito dell'introduzione del regolamento dell'HTA europeo, lavorare su una consensus di adattabilità** per analizzare il possibile adattamento al contesto assistenziale italiano e le sue specificità di quanto stabilito a livello centrale. Un contributo dirimente da parte dell'HTA europeo in materia di comparatori potrebbe essere quello di circoscrivere il raggio d'azione, agevolando il compito del valutatore. Questa strategia permetterebbe al valutatore di focalizzarsi sulle specialità medicinali disponibili ed approvate a livello EMA e, contestualmente, risolvere i dubbi sul ruolo dei farmaci off label.

5.1.f • Durata limitata degli studi clinici

Ai fini della valutazione, la variabile tempo assume un ruolo fondamentale. In questo contesto, la **durata limitata degli studi clinici** può essere definita come elemento limitativo del processo. Per malattie rare con lungo decorso, la breve durata dell'osservazione o un *follow-up* ravvicinato potrebbero incidere sulla valutazione del farmaco. In questi casi, l'azienda farmaceutica può impegnarsi nella raccolta di evidenze successive al riconoscimento della rimborsabilità, secondo la strategia del **coverage with evidence**. Dopo la prima rimborsabilità, quindi, le aziende dovrebbero portare evidenze *real-world* concordate precedentemente con AIFA, con esiti clinici e durata della risposta misurabili, e raccolte tramite un migliore utilizzo dei registri di monitoraggio che preveda un maggior controllo dei dati, un utilizzo puntuale, una maggiore accessibilità e fruibilità degli stessi dati raccolti.

5.1.g • Inadeguatezza degli attuali programmi di *Early Access*

I programmi di accesso anticipato consentono ai medici di utilizzare farmaci sperimentali e renderli accessibili al paziente in modo precoce. Nonostante questo, si ritiene che gli attuali *Early Access Programs* (EAPs) siano inadeguati. Sebbene questi programmi siano utili per un'ero-gazione precoce ai pazienti, quasi mai risultano finalizzati alla raccolta di dati preliminari che possano agevolare un processo valutativo. Si propone la **revisione degli strumenti di EAP attuali** per consentirne sia l'applicabilità che l'utilizzo dei dati generati, anche ai fini del processo valutativo e di definizione preliminare del prezzo.

5.1.h • Difficoltà nella gestione delle malattie ultra-rare

Le malattie ultra-rare hanno, per definizione, un tasso di prevalenza molto basso, con evidenti difficoltà ancora maggiori nella stima epidemiologica, nella valutazione e nella presa in carico a livello di singolo Paese. Per questo si ritiene opportuno attuare una valutazione unica e centralizzata a livello europeo, coerente con il nuovo regolamento HTA, per superare le difficoltà di valutazione locali.

5.1.i • Qualità dei dati pre-clinici e traslazionali

La **qualità non sempre elevata dei dati pre-clinici e traslazionali** a supporto degli studi clinici sui pazienti rari può essere definita come elemento critico per la valutazione tecnico scientifica dei farmaci per malattie rare.

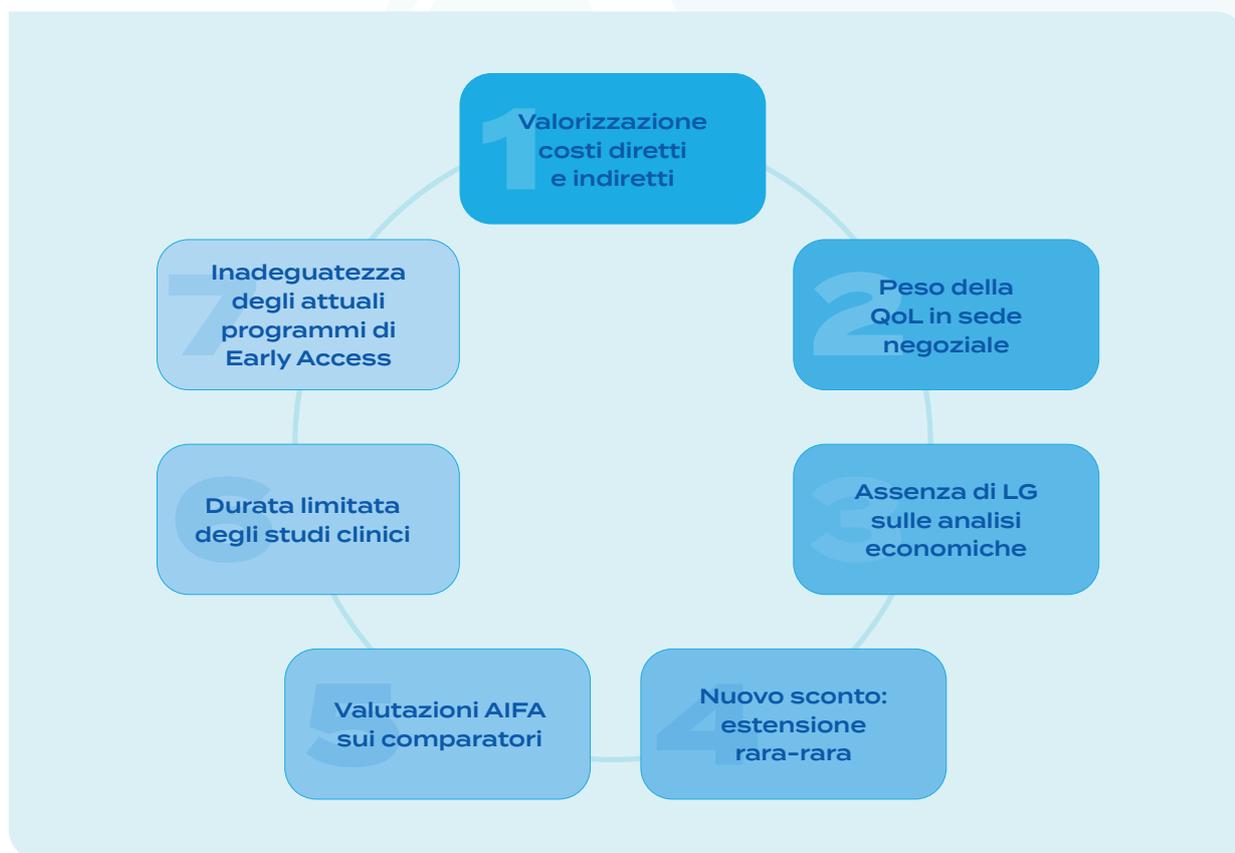
La volontà da parte di tutti gli stakeholder coinvolti di rendere fruibile una nuova terapia farmacologia ai pazienti affetti da una condizione rara, e per i quali le alternative terapeutiche sono estremamente limitate, costituisce un driver per la riduzione dei tempi necessari alla validazione di un nuovo trattamento. Talvolta, l'elevato bisogno medico potrebbe apparentemente sottominuire la richiesta di utilizzo di terapie non ancora approvate secondo i protocolli rigorosi di ricerca traslazionale, con l'effetto di aumentare l'incertezza.

A livello internazionale, diversi network che si occupano di malattie rare stanno cercando di sensibilizzare la comunità scientifica e le aziende farmaceutiche su questi temi. La proposta quindi è di incrementare, anche localmente, la consapevolezza su queste tematiche, rafforzando la presenza sul territorio nazionale dei network per malattie rare.

5.2 • INCERTEZZE E SOLUZIONI NELLA DEFINIZIONE DEL PREZZO E DEL RIMBORSO

La seguente sezione descrive, attraverso il lavoro del *Workstream 3*, le principali tematiche e criticità discusse relativamente alla definizione del prezzo e del rimborso di un medicinale per il trattamento di una patologia rara e le conseguenti proposte sviluppate per la riduzione dell'incertezza e la gestione dei gap. In **Figura 18** vengono sintetizzate le maggiori criticità emerse.

Figura 18 • Criticità emerse dal WS3



5.2.a • Valorizzazione della riduzione dei costi diretti e indiretti

Si ritiene che vi sia una scarsa considerazione da parte dei **payer** sull'impatto dei costi diretti ed indiretti, il cui **burden** risulta particolarmente elevato per i pazienti con malattia rara. Costoro, infatti, subiscono frequenti cambi di terapia, necessitano di numerosi spostamenti per raggiungere i pochi centri di riferimento distribuiti sul territorio e, spesso, anche di ospedalizzazioni abituali.

Anche se la riduzione dei costi diretti e indiretti non impatta direttamente sulla spesa farmaceutica, **il decision maker dovrebbe adottare, in ogni caso, una prospettiva di investimento di lungo termine**, con l'obiettivo di **avvantaggiare l'intero sistema di welfare italiano**. Ciò premesso, seppur l'arrivo sul mercato di un nuovo medicinale orfano rappresenti sempre un nuovo

capitolo di spesa farmaceutica, il suo costo dev'essere ponderato con gli eventuali risparmi che potrebbe generare in altri settori economici.

La mancata attenzione agli aspetti sopra indicati potrebbe portare, infatti, allo sviluppo dei cosiddetti *silos economici*, con scarsa propensione dei diversi *stakeholder* pubblici a dialogare, nell'ottica di migliorare l'allocazione delle risorse e di ottimizzare la spesa pubblica.

Tutto ciò premesso, si ritiene utile **organizzare incontri periodici tra diversi stakeholder pubblici (o scoping meeting pre-negoziali con AIFA)**, per effettuare scelte che avvantaggino l'intero Servizio Sanitario Nazionale.

Si ritiene utile, inoltre, **definire delle linee guida che identifichino il ruolo e il peso che viene dato, in sede negoziale, alla diminuzione dei costi diretti ed indiretti**; in particolare, le predette linee guida dovrebbero definire le metodologie più adatte a calcolare l'impatto dei costi indiretti.

5.2.b • Peso dei dati sulla qualità della vita (QoL) in sede negoziale

In generale, si concorda sul fatto che la QoL, nel caso di patologie rare, subisca spesso un impatto maggiore rispetto alla patologie non rare anche se, attualmente, a tale aspetto sembra essere dato un peso molto limitato in sede negoziale.

La QoL potrebbe essere considerata, infatti, come un dato poco oggettivo e poco significativo, ed in effetti i dati di qualità della vita potrebbero essere influenzati dall'ambiente socio-economico in cui il paziente vive, nonché dalla individuazione geografica del luogo in cui si trova; si osserva, inoltre, che molto spesso è compito del *caregiver* compilare i questionari (es. HRQoL), soprattutto nel caso di pazienti pediatrici, e ciò rende l'*output* meno affidabile. Per tali motivi, si propone di **istituire un ente terzo deputato a stilare studi sulla qualità della vita**, per avere valutazioni neutrali e per migliorare l'attendibilità del dato; a tal fine, è opportuno definire il ruolo del predetto ente nel processo regolatorio.

Dal punto di vista delle analisi farmaco economiche, la QoL impatta solo sul QALY (*Quality-Adjusted Life Year*), senza influenzare in alcun modo le altre analisi farmaco economiche applicate al medicinale orfano. A questo proposito, essendo le patologie rare spesso invalidanti o estremamente invalidanti, in alcuni casi laddove possibile potrebbe essere utile **introdurre nelle valutazioni anche il DALY (*Disability-Adjusted Life Years*)**, parametro già largamente utilizzato dagli organismi internazionali, o altri indicatori che permettano di evidenziare l'impatto di una patologia rara sulla QoL ed agevolare la connessione tra questi dati con il calcolo dei costi indiretti.

Una volta definite le migliori modalità per raccogliere e analizzare i dati sulla QoL, **si ritiene opportuno considerare la stessa alla pari di un outcome clinico primario**, soprattutto nel caso di patologie rare estremamente invalidanti, per le quali non vi sia una valida alternativa terapeutica.

5.2.c • Assenza di linee guida per definire le analisi farmacoeconomiche più appropriate

È noto che le analisi economiche più comuni (es. BIM e CEA) potrebbero determinare risultati anomali quando applicate all'analisi dei farmaci orfani; molto spesso, ad esempio, gli studi clinici non consentono di effettuare un'analisi di costo-efficacia in modo accurato, a causa dell'impossibilità di effettuare uno studio clinico con un braccio di confronto.

Per questo motivo, si propone di **individuare raccomandazioni o linee guida che definiscano le corrette modalità per applicare le suddette analisi ai farmaci orfani** o che specifichino quale tipologia di analisi economica sia da ritenersi la più adeguata, in relazione ai dati a disposizione ed alla tipologia di medicinale (*differentiated WTP*, *“person trade-off” QALY estimation*, *equity-weighted QALY estimation*, etc)

Da un lato, si ravvisa l'esigenza da parte di AIFA di mantenere la flessibilità valutativa per questi farmaci, spesso difficili da valutare (e ciò genera una sensazione di scarsa trasparenza), dall'altro lato le aziende possono sfruttare questa incertezza per adattare le analisi farmacoeconomiche al contesto specifico. A questo proposito, si riterrebbe opportuno **individuare una soglia di costo di efficacia per farmaci rari**, con valutazione caso per caso dei medicinali fuori-soglia.

Si ricorda, infine, che le Linee Guida AIFA consentono di non sottomettere l'analisi CEA nel caso di un farmaco orfano; tuttavia, sarebbe utile **definire qual'è il valore aggiunto nello sviluppare un'analisi farmaco-economica su indicazioni rare**.

5.2d • Estensione di indicazione rara-rara: l'impatto di un nuovo sconto sulle indicazioni precedentemente rimborsate è solitamente elevato

È molto frequente che un farmaco per malattia rara sia eleggibile per un'estensione di indicazione terapeutica, anch'essa rara; in questo caso è fondamentale tenere in considerazione l'impatto che un ulteriore sconto, riconosciuto in sede di rinegoziazione del prezzo, può determinare sulle indicazioni precedentemente negoziate.

Spesso, infatti, la nuova indicazione genera solo un incremento lieve della popolazione eleggibile rispetto alla precedente e ciò non giustifica un aumento eccessivo dello sconto ex-post. In tale ipotesi, il nuovo sconto non sembra essere proporzionale all'incremento di popolazione eleggibile.

È necessario, inoltre, che vi sia **awareness sul fatto che una nuova indicazione per una differente area terapeutica, richiede un ulteriore notevole investimento economico da parte dell'azienda**, sia in ambito regionale che in sede locale (es. predisposizione di una rete logistica e distributiva). In questo caso, un approccio *blended price* (se lo sconto è elevato), impatta negativamente sia sulla possibilità di realizzare tali investimenti, sia sulle redditività dei farmaci orfani, spesso molto vicina al *break-even point*.

Per i motivi sopra descritti, è necessario che i *payer* aumentino la trasparenza dei processi di scontistica, nonché dei criteri che vengono applicati (es.. allargamento popolazione eleggibile, *added value*, etc.). AIFA non sembra aver definito, infatti, se l'ulteriore sconto sia richiesto in base all'aumento della popolazione eleggibile ovvero al valore terapeutico aggiunto oppure se esso sia basato su altre valutazioni.

Si potrebbe immaginare, inoltre, di **applicare un approccio IBP (*Indication Based Pricing*) sulla singola indicazione e soltanto nel caso di indicazioni rare**; ciò al fine di non complicare eccessivamente il sistema di P&R.

Si propone, infine, di **valutare se sia effettivamente necessario applicare un ulteriore sconto in concomitanza di un'estensione di indicazione**.

5.2.e • Bisogno terapeutico elevato: quali considerazioni comporta in sede negoziale

Il bisogno terapeutico (BT) per un farmaco orfano è senza dubbio elevato, ma questa peculiarità sembra non essere sufficientemente valorizzata da AIFA. A questo proposito, **si auspica un confronto continuo tra AIFA, pazienti e caregiver**.

Il *burden of disease* (BoD) dovrebbe essere tenuto particolarmente in considerazione durante la negoziazione dei farmaci orfani con un impegno da parte delle aziende farmaceutiche a **presentare i dati di BoD prima della negoziazione e non solamente nel post marketing**, anche nel caso, più complesso, di patologie rare. A questo proposito è consigliabile che le aziende inseriscano sempre i dati di BT e BoD, disponibili, all'interno dei dossier di P&R.

Per contro, nel caso di farmaci rari ed innovativi, AIFA dovrebbe comunicare **i pesi associati al bisogno terapeutico, al valore terapeutico aggiunto ed alla qualità delle prove** e, in tutti i casi, motivare l'esito negoziale.

5.2.f • Attuale ridotto utilizzo dei MEAs *outcome based* (utili a gestire l'incertezza negoziale)

In generale, sembra che attualmente, in ottica di semplificazione, AIFA stia riducendo l'utilizzo dei *Managed Entry Agreement* (MEA), a fronte di una maggior applicazione di una scontistica *ex-post*; tuttavia questo strumento sarebbe molto utile soprattutto nell'ambito delle malattie rare, in quanto servirebbe a gestire l'incertezza negoziale che è intrinseca a questo tipo di farmaci.

Tale comportamento di AIFA potrebbe essere dovuto all'incertezza degli *outcome* clinici, che rendono difficile l'applicazione di MEA *outcome based*. Sembra, inoltre, che gli *stakeholder* segnalino difficoltà nella adozione dei processi amministrativi-contabili, necessari alla corretta implementazione dei MEA; **ciò potrebbe essere parzialmente risolto mediante la condivisione dei dati raccolti con tutti gli operatori** che predispongono la documentazione necessaria all'applicazione dei MEA.

Si rileva che **il miglioramento e l'adeguamento degli accordi MEA a nuovi modelli, più rispondenti alle caratteristiche intrinseche delle malattie rare e delle malattie croniche con necessità di terapie continuative**, porterebbe ad un beneficio per l'intero sistema sanitario. Gioverebbe anche il miglioramento dei registri di monitoraggio, mediante la standardizzazione, l'arricchimento e la semplificazione della compilazione, nonché l'implementazione di una piattaforma unica e semplice per gestire tutte le pratiche amministrative, nell'ottica di migliorare il sistema.

In conclusione, si auspica un ritorno all'utilizzo dei MEA *outcome based*, nell'ambito in particolare delle malattie rare, dove la raccolta di dati risulta ancor più semplice, giacché il numero di pazienti è limitato, consigliandone altresì **l'utilizzo solo quando e per il periodo realmente necessario, ovvero quando l'incertezza renda necessario il monitoraggio**.

5.2.g • Scarsa trasparenza sui criteri di costruzione del prezzo richiesto da parte dell'Azienda e di assegnazione del prezzo rimborsato da parte dell'Agenzia regolatoria

Viene osservata dal gruppo di lavoro la tendenza, da parte dell'Agenzia regolatoria, a voler mantenere un potere di discrezionalità nella valutazione, nell'assegnazione e nella costruzione del prezzo rimborsato dei farmaci orfani; inoltre, si rileva una scarsa motivazione dell'ente ad implementare nuove metodologie di valutazione economica.

Si osserva, al riguardo, che la discrezionalità nella definizione del prezzo del farmaco può giocare sia ad AIFA che alle stesse aziende; la discrezionalità, infatti, può anche comportare una maggior duttilità di valutazione nel caso vi siano situazioni particolari. La stessa discrezionalità, tuttavia, potrebbe essere sfruttata anche dall'azienda farmaceutica nel rappresentare il costo sostenuto alla base del prezzo richiesto all'agenzia regolatoria.

Per supportare un maggior livello di trasparenza, **l'Agenzia potrebbe condividere con le aziende i modelli economici (es. BIM e CEA) sottomessi e modificati da AIFA stessa**, rendendo espliciti i criteri che contribuiscono alla definizione del prezzo. Inoltre, si ritiene utile **definire delle soglie di accettabilità ICER, valutando singolarmente i farmaci fuori soglia**.

Allo stesso tempo, le aziende farmaceutiche dovrebbero contribuire alla maggiore trasparenza **esplicitando i costi sostenuti per la ricerca e la produzione del farmaco e gli elementi costitutivi del prezzo** e, in ottica negoziale, descrivere e motivare la richiesta di *premium price* aggiuntivo, evidenziando, se opportuno, l'elevato impatto della terapia sulla QoL, pur non perdendo la visione del *value based pricing*.

Infine, si suggerisce una **valutazione appropriata del repositioning di molecole** comunemente utilizzate nella pratica clinica e per le quali viene richiesto l'utilizzo per patologia rara, al fine di considerare un possibile aumento di prezzo.

5.3 • CRITICITÀ E PROPOSTE CONDIVISE

5.3a • La struttura dell'E-dossier è poco adatta ad un farmaco per malattie rare

Pur nell'evidente impegno di AIFA nel disegnare e standardizzare il nuovo dossier di P&R, si ravvisa la necessità di un ulteriore miglioramento nell'ottica di maggiore rispondenza ed adattabilità ai farmaci per le malattie rare. La struttura del E-dossier ricalca la struttura di un dossier per farmaco oncologico che, in effetti, si concilia limitatamente con le caratteristiche e le evidenze disponibili per i farmaci per malattia rara; la compilazione dell'E-dossier può risultare, inoltre, macchinosa e ridondante, e richiede l'inserimento di informazioni difficili da reperire nel caso di patologie rare.

La difficoltà di reperimento di alcuni tipi di informazioni (es. evidenze limitate provenienti da studi clinici ed epidemiologici), rende auspicabile l'aumento dei criteri di flessibilità nei dossier per queste tipologie di farmaci. Per questo motivo, **l'E-Dossier dovrebbe essere rivisto e il processo di compilazione dovrebbe essere differenziato sulla base della tipologia di farmaco e/o dell'area terapeutica.**

Considerata la numerosità di segnalazioni in questo senso, si suggerisce l'opportunità di pianificare l'aggiornamento e il miglioramento periodico della struttura dell'E-Dossier, prevedendo anche una fase di raccolta dei feedback delle aziende.

6. CONCLUSIONI e PROSPETTIVE

I pazienti affetti da malattie rare, soprattutto se orfane, hanno spesso limitata possibilità di avere accesso a farmaci efficaci e, ancor meno, di avere diversi percorsi o opzioni terapeutiche approvate tra cui scegliere. In molti casi, hanno anche un orizzonte temporale molto limitato in quanto la malattia, se non trattata, può produrre danni irreparabili.

Nel momento in cui, attraverso la ricerca, viene scoperto e sviluppato un farmaco per una malattia rara (e orfana), tutte le parti in causa dovrebbero agire di concerto per rendere il percorso valutativo il più rapido possibile.

Ad oggi questo non avviene; anche il percorso dei "100 giorni", nato appositamente per accelerare la disponibilità di farmaci orfani, di eccezionale rilevanza terapeutica, non ha raggiunto l'obiettivo.

Dal lavoro dei *Workstream* e del Board sembra emergere che non sono richiesti percorsi "privilegiati", quanto, più opportunamente, regole chiare e condivise per ridurre le incertezze che possono influenzare tempistiche ed esiti del percorso valutativo e la conseguente accessibilità dei pazienti alla terapia.

I dati relativi al monitoraggio dell'attività delle commissioni testimoniano la difficoltà che le stesse incontrano nell'interlocuzione con le aziende; i gruppi di lavoro ritengono che ciò possa dipendere dalla non chiara determinazione delle regole comuni e dalla mancanza di un dialogo preliminare che potrebbe appianare molte divergenze e definire e condividere anticipatamente le reciproche aspettative.

In questo specifico setting, soprattutto laddove la malattia è degenerativa o rapidamente evolvente tanto che il paziente potrebbe perdere i requisiti di ammissibilità alla cura, si ritiene inoltre che dovrebbero essere sviluppati meccanismi di *early access* diversi rispetto agli attuali.

I gruppi di lavoro hanno elaborato proposte pratiche, attuabili già dal breve termine senza necessità di modifica delle norme attuali.

Tali proposte possono costituire lo stimolo per un dibattito fattivo e concreto ed un punto di partenza di un percorso di miglioramento condiviso.



EXPLORARE

Rare Disease
Access Deepdive

