

RARE DISEASE ACCESS DEEP DIVE & PROPOSALS

MAGGIO 2025

RARE DISEASE ACCESS DEEP DIVE & PROPOSALS

MAGGIO 2025

Autori (in ordine alfabetico)

Andrea Aiello Rossella Bitonti Marzia Bonfanti Pier Luigi Canonico Claudio Jommi Chiara Lucchetti Fulvio Luccini Andrea Marcellusi

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

Daniela Cazzato Emanuele Colalillo Martina Fardella Melissa Guardigni Giulio Guarnotta Riccardo Novaro

Si ringraziano inoltre

Valentina Acciai, Lia Bevilacqua, Deborah Bonifacio, Francesca Caprari, Guido Condorelli, Elisabetta Crippa, Francesca Decannas, Danilo Di Laura, Giulia Fagnocchi, Emanuela Fino, Carlotta Galeone, Chiara Lamesta, Gioele Maverna, Nicoletta Martone, Gaia Morandotti, Raffaele Petti, Tomaso Piaggio, Chiara Roni, Marco Antonio Sala, Maurizio Scarpa, Annalisa Scopinaro, Sara Villa, Claudio Valenti

1. PREFAZIONE	3
2 • ACRONIMI E ABBREVIAZIONI	6
3 · EXECUTIVE SUMMARY	9
4 • METODOLOGIA	12
4.1 • Metodologia di lavoro	12
4.2 • Definizione delle basi dati	17
5 • VALORIZZAZIONE DEI PROMS	
5.1 • Background e obiettivi	
5.2 • Evoluzione del disegno degli studi clinici, incluso l'utilizzo dei PROMs	25
5.2.1 • Materiale e Metodi	25
5.2.2 • Risultati	28
5.3 • Ruolo dei PROMs nelle valutazioni di innovatività da parte di AIFA	
e nei tempi di valutazione e negoziazione dei prezzi	41
5.3.1 • Materiale e Metodi	41
5.3.2 • Risultati	44
5.4 • Considerazioni conclusive	54
6 · EFFETTO DELL'UTILIZZO DEL BLENDED PRICE IN CASO	
DI ESTENSIONE DI INDICAZIONE	57
6.1 • Background e obiettivi	57
6.2 • Materiali e Metodi	58
6.3 • Risultati	62
6.4 • Considerazioni conclusive	70
7 · AGGIORNAMENTO DEL MODELLO PREDITTIVO A TRE ANNI	
DELL'IMPATTO DELLA SPESA FARMACEUTICA PUBBLICA	
PER I FARMACI PER MALATTIE RARE	
7.1 • Background e obiettivi	74
7.1.1 • Materiali e metodi	75
7.1.2 • Aggiornamento del modello	76
7.1.3 • Simulazione della Spesa Regionale	78
7.2 • Risultati	79
7.2.1 • Impatto di spesa	79
7.2.2 • Analisi di Sensibilità	84
7.2.3 • Analisi Regionale	86
7.3 • Considerazioni conclusive	90
8 • CONCLUSIONI e PROSPETTIVE	93
9 • BIBLIOGRAFIA	95

PREFAZIONE



1 • PREFAZIONE

Il progetto EXPLORARE, giunto ormai alla sua 3° edizione, nasce nel 2022 dalla collaborazione tra Cencora Pharmalex e l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) Italy – Rome Chapter.

È un percorso strutturato di approfondimento e riflessione critica sui meccanismi che portano alla valutazione e al rimborso dei farmaci destinati alle malattie rare, un ambito in cui la necessità di garantire equità di accesso, trasparenza e sostenibilità economica si intreccia con una potenziale maggiore complessità scientifica, a partire dal numero ristretto di pazienti per ciascuna malattia, che rende estremamente complessa la conduzione di trial clinici in grado di dimostrare in modo solido il valore clinico del trattamento e, di conseguenza, anche quello economico, ed in alcuni casi anche la scarsità di dati e la limitata conoscenza della patologia rara stessa.

Tra la prima e la seconda edizione, attraverso la raccolta di evidenze ed esperienze, lo sviluppo di analisi specifiche ed il confronto all'interno di gruppi di lavoro e con un *board* di esperti, erano stati individuati – coerentemente con l'obiettivo strategico e generale del progetto - 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. Sono poi state esplorate le criticità più frequentemente riscontrate negli studi relativi ai farmaci per malattie rare in sviluppo e prossimi all'arrivo sul mercato (nell'orizzonte temporale 2024-2026) e indagata 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. Infine, è stato costruito un modello predittivo della spesa per farmaci per malattie rare a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sempre per il triennio 2024-2026.

Con l'edizione EXPLORARE 3.0, i cui risultati sono sintetizzati nel presente *Report*, si è voluto sia dare continuità agli approfondimenti generati nel corso delle prime edizioni aggiornando l'*Horizon Scanning* per il triennio 2025-2027, che generare nuove riflessioni.

Una prima esplorazione ha indagato la valorizzazione dei *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs) attraverso l'analisi nel tempo dell'uso e della tipologia dei PROMs negli studi clinici, il loro utilizzo nelle valutazioni ed il loro impatto su innovatività e tempi negoziali. Un secondo focus è stato posto sull'analisi della durata della negoziazione nel caso di estensione di indicazione da raro a raro, da raro a non raro e da non raro a raro, nonché l'effetto dell'applicazione del *blended price*. Infine il modello predittivo di spesa dei farmaci costruito con la precedente edizione è stato aggiornato sia rispetto al nuovo intervallo temporale coerente con l'*Horizon Scanning*, includendo quindi i farmaci per il trattamento delle malattie rare il cui lancio in Italia potrebbe ricadere nel triennio 2025-2027, sia con l'inclusione di una proiezione della spesa a livello regionale, come strumento a supporto della programmazione e gestione finanziaria dei farmaci ai diversi livelli.

EXPLORARE 3.0

Anche per questa edizione, EXPLORARE ha raccolto l'esperienza di collaboratori appartenenti all'accademia, alle società scientifiche, alla consulenza, all'industria ed alle istituzioni, a cui va un sincero 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

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification system
BLA	Biologics License Application
BSC	Best supportive care
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
CSE	Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco
CTS	Commissione Tecnico-Scientifica
DB	Database
DMARD	Farmaco Antireumatico Modificante la Malattia
ECA	External Control Arm
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European Public Assessment Reports
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FnOMR	Farmaco non Orfano per Malattie Rare
FOMR	Farmaco Orfano per Malattie Rare
GU	Gazzetta Ufficiale
HTA	Health Technology Assessment
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HS	Horizon Scanning
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ISS	Istituto Superiore di Sanità
NDA	New Drug Application
NME	Nuove Entità Chimiche
NS	Non Significativo
PDTA	Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali
P&R	Prezzo e Rimborso
PFS	Progression Free Survival
PRO	Patient Reported Outcome

PROMs	Patient-Reported Outcome Measures
QALY	Quality-Adjusted Life-Years
RCT	Randomised Clinical Trial
SIF	Società Italiana Farmacologia
SIFO	Società Italia di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie
SIHTA	Società Italiana di Health Technology Assessment
SoC	Standard of Care
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SSR	Servizi Sanitari delle Regioni e Provincie Autonome
USA	United States of America
WS	Workstream

EXECUTIVE SUMMARY



3 • EXECUTIVE SUMMARY

La terza edizione di EXPLORARE prevede i seguenti obiettivi:

- generare evidenze utili a ridurre le incertezze durante la fase di valutazione tecnico scientifica e di prezzo e rimborso di farmaci per malattie rare;
- analizzare la rilevanza dei *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs) nel tempo e comprendere quanto la citazione e/o l'utilizzo dei PROMs nei *trials* clinici abbia influenzato le scelte di natura regolatoria;
- valutare l'effetto di pratica del *Blended Price* in caso di estensione di indicazione, verificarne le implicazioni sui tempi negoziali e sul prezzo massimo di cessione al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e formulare proposte concrete;
- valutare la spesa generata dai farmaci ad oggi in *pipeline* che produrranno spesa nei prossimi anni;
- proporre best practice e soluzioni operative per l'accesso di questa tipologia di farmaci.

Per raggiungere gli obiettivi identificati, sono state identificate e validate delle domande di ricerca e costruiti 3 specifici *WorkStreams* (WS).

Il lavoro portato avanti dai 3 WS ha poggiato le sue fondamenta sulla preliminare costruzione di due basi dati: una base dati retrospettiva contenente i farmaci per malattie rare e farmaci orfani approvati e rimborsati in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024, ed una base dati prospettica con i nuovi farmaci che si ipotizza possano essere approvati nel triennio 2025-2027.

Il WS1 ha analizzato l'evoluzione delle caratteristiche degli studi clinici dei farmaci per malattie rare, confrontando quelli rimborsati in Italia tra il 2018 e il 2024 con quelli attesi entro il 2027, e valutato l'impatto dei PROMs nella concessione dell'innovatività e nei tempi di accesso al rimborso. Dall'analisi emerge una crescita attesa dei farmaci per malattie rare in arrivo sul mercato italiano, con una media annuale di lanci che passa da 35 (2018–2024) a 45 (2025–2027, +29%) e un aumento della quota di farmaci orfani dal 48% all'84%. Con riferimento al disegno degli studi, si osserva una riduzione degli RCT (dal 74% al 64%) e dell'uso di comparatori attivi (dal 47% al 36% degli RCT), accompagnata da un calo nell'impiego di PROMs come *endpoint* (dal 66% al 49%). Tuttavia, laddove i PROMs sono presenti, cresce l'uso di strumenti specifici di malattia (dal 18% al 45%).

Le imprese hanno fatto richiesta di innovatività per il 58% dei farmaci per indicazioni rare rimborsati tra il 2018 e il 2024. La risposta è stata positiva nel 58% dei casi, con una concessione dell'innovatività piena nel 47%. I PROMs sono citati nel 95% degli EPAR e solo nel 29% delle Schede di Innovatività AIFA. I farmaci i cui studi includono i PROMs come *endpoint* mostrano una maggiore incidenza di riconoscimento dell'innovatività. L'associazione tra presenza e citazione di PROMs e tempi di rimborso non risulta statisticamente significativa.

Il WS2 ha analizzato l'uso del *blended price* nella procedura di estensione di indicazione, esaminando come le diverse tipologie di estensione (raro a raro, raro a non raro, non raro a raro) influenzino la durata dell'*iter* negoziale e la variazione del prezzo massimo di cessione al SSN.

EXPLORARE 3.0

Il database comprende 174 record di farmaci rimborsati in Italia tra ottobre 2018 e dicembre 2024. I passaggi di categoria di estensione sono risultati limitati, mentre la maggioranza riguarda estensioni all'interno della stessa tipologia. Le tempistiche delle estensioni sono simili, con tempi più lunghi per l'estensione da raro a non raro, ma senza differenze significative. La variazione del prezzo massimo di cessione è generalmente tra il -7% e il -10%, con risultati omogenei tra le categorie, eccetto per l'estensione da raro a raro, che presenta una variazione del prezzo più elevata, ma senza differenze significative. Questi risultati evidenziano trend e variazioni tra le diverse tipologie di estensioni, sia in termini di tempistiche necessarie per completare le procedure, sia in termini di proxy delle variazioni del prezzo di cessione al SSN. Tuttavia, queste differenze non risultano essere statisticamente significative tra i vari gruppi analizzati, suggerendo che le procedure di estensione di indicazione seguono un iter simile indipendentemente dalla tipologia di estensione o dalle condizioni specifiche di ciascun caso.

Il WS3 ha rielaborato il modello predittivo di spesa dei farmaci per malattie rare in fase di sviluppo ed approvazione, costruito nella precedente edizione di EXPLORARE, identificando per il nuovo triennio di osservazione (2025-2027) 137 farmaci (rispetto ai 110 del modello precedente) destinati a trattare 74 diverse patologie, che potrebbero più verosimilmente essere rimborsati e quindi andare ad incidere sulla spesa farmaceutica pubblica. La spesa complessiva stimata nel modello, peraltro aggiornato anche nelle metodologie di calcolo e nella tipologia e stima dei parametri utilizzati, per l'introduzione dei nuovi farmaci per le malattie rare potrebbe comportare un incremento in tre anni compreso tra un minimo di +€ 14 milioni (+0,7%) e un massimo di circa + € 326 milioni (+15,7%) rispetto al 2024, ed un aumento percentuale della spesa a tre anni pari al 7,1%, mantenendo un *range* di variabilità comparabile ai risultati del modello precedente. Il modello inoltre è stato utilizzato per fornire una stima regionalizzata della spesa farmaceutica per farmaci per malattie rare e per farmaci orfani che, pur con tutti i limiti derivanti da una redistribuzione esclusivamente basata sulla popolazione regionale, può supportare la previsione di possibili fabbisogni regionali.

METODOLOGIA



4 • METODOLOGIA

4.1 • METODOLOGIA DI LAVORO

Per raggiungere tali obiettivi, analogamente alle precedenti edizioni, il progetto EXPLORARE 3.0 si è articolato in **2 diverse fasi** (**Figura 1**) vedendo l'attivo contributo e partecipazione di esperti provenienti dall'accademia, dalle società scientifiche, dalla consulenza e dall'industria, suddivisi in 3 gruppi di lavoro o *workstream* (WS) coordinati da un *Lead* incaricato di coordinare i lavori e sintetizzare i risultati:

- FASE 1 WORKSTREAM
- FASE 2 VALIDAZIONE DEI RISULTATI, STRUTTURAZIONE DEL *REPORT* FINALE ED EVENTO FINALE DI PRESENTAZIONE

Si puntualizza che le due fasi sono state precedute dalla costituzione di un comitato direttivo di indirizzo del progetto e validazione dei risultati (**Tabella 1**).

FASE 2: VALIDAZIONE, KICK OFF **FASE 1: WORKSTREAM REPORT E EVENTO** Condivisione delle domande di ricerca, costruzione dei workstream ed avvio degli approfondimenti WS 2: Effetto dell'utilizzo del blended price adesioni in caso di dei risultati . Report Organizzazione orkstream Identificazione delle domande WS 3: di ricerca Aggiornamento modello predittivo di spesa Luglio - Settembre Settembre - Dicembre 2024 Febbraio 2025 Maggio 2025

Figura 1 • EXPLORARE 3.0 - Fasi del Progetto

WS: Workstream; PROMs: Patient-Reported Outcome Measures.

Tabella 1 • Composizione del comitato direttivo

Partecipanti	Affiliazione		
Pier Luigi Canonico Pier Luigi Canonico Professore Emerito di Farmacologia presso Università degli Studi monte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Fernando de Past President ISPOR Italy-Rome Chapter			
Claudio Jommi	Professore di Economia Sanitaria presso Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco e Pre- sidente Eletto ISPOR <i>Italy-Rome Chapter</i>		
Fulvio Luccini	Market Access Italy Managing Director presso Pharmalex Italy		
Andrea Marcellusi	Ricercatore a tempo determinato in <i>tenure track</i> (RTT) presso Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Presidente ISPOR Italy-Rome Chapter		

FASE 1 · WORKSTREAM

Questa prima fase si è articolata in due step:

- la definizione delle basi dati che hanno rappresentato i materiali di *input* sui quali si sono poi sviluppate le attività dei gruppi lavoro e che saranno oggetto di approfondimento del paragrafo 4.2.
- la costituzione di tre WS a cui sono stati affidati tre obiettivi specifici di lavoro:
 - il WS1 è stato chiamato a valutare l'andamento nel tempo dell'uso e della tipologia/qualità dei PROMs negli studi clinici e ad analizzarne il loro impiego nelle valutazioni e negli accordi economici;
 - il WS2 ha esplorato l'effetto dell'estensione di indicazione di un farmaco sulla durata del processo negoziale e sulla definizione del prezzo massimo di cessione al SSN analizzando tre scenari specifici (da raro a raro; da raro a non raro; da non raro a raro);
 - il WS 3, in continuità con l'attività di *horizon scanning* e previsione della spesa condotta nella seconda edizione del progetto EXPLORARE, ha analizzato l'evoluzione della spesa dei farmaci per malattie rare in arrivo nel triennio 2025-2027.

Questa prima fase si è articolata in 5 mesi di lavoro (da novembre 2024 a marzo 2025) caratterizzati dall'alternarsi di attività operative di raccolta e analisi di dati e momenti di confronto strutturati. Questi ultimi sono stati svolti con cadenza mensile con le finalità di seguito specificate.

- Chiarificazione 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.
- Raffinamento delle analisi e sintesi dei risultati finali.

La composizione dei tre WS è dettagliata in Tabella 2.

Tabella 2 • Partecipanti ai WS

Workstream 1			
Valorizzazione dei <i>Patient Reported Outcome Measures</i> (PROMs): analisi nel tempo dell'uso, della tipologia e qualità dei PROMs negli studi clinici, ed il loro utilizzo nelle valutazioni			
Lead	Claudio Jommi - Professore di Economia Sanitaria presso Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco e Presidente Eletto ISPOR Italy-Rome Chapter		
Project Coordinator	Chiara Lucchetti - Patient Access Director, PharmaLex Italy		
Project Coordinator	Melissa Guardigni - Market Access Manager, PharmaLex Italy		
	Valentina Acciai - Institutional Affairs and Market Access Director, Ipsen Italy		
	Lia Bevilacqua - Director. Head of Italy Regulatory Affairs & Quality, Alexion Pharma Italy		
	Marzia Bonfanti - Senior Manager Market Access, PharmaLex Italy		
	Francesca Caprari - Market Access Senior Director, Alexion Pharma Italy		
	Guido Condorelli - Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)		
	Elisabetta Crippa - Medical & Strategy Head, PharmaLex Italy		
	Danilo Di Laura - Value & Market Access Sr. Specialist, MSD		
	Martina Fardella - Market Access Specialist, PharmaLex Italy		
	Carlotta Galeone - Ricercatore presso il Bicocca-Applied Statistics Center (B-ASC) dell'Università degli Studi di Milano Bicocca		
	Gioele Maverna - Market Access Manager, Ipsen Italy		
	Nicoletta Martone - Governmental Affairs & Patient Access Associate Director Italy, Greece, Cyprus & Malta, Swedish Orphan Biovitrum AB		
	Gaia Morandotti - Senior Marketing Manager, Italy, argenx		
	Riccardo Novaro - Assegnista di ricerca, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco		
	Marco Antonio Sala - Regional Strategic Partnership Lead, argenx		
	Maurizio Scarpa - Direttore del Centro di Coordinamento Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine e coordinatore di MetabERN.		
	Annalisa Scopinaro - Presidente Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO)		

Workstream 2

Effetto dell'utilizzo del blended price in caso di estensione di indicazione: analisi dei tempi negoziali nel caso di estensione di indicazione da raro a raro, raro a non raro e da non raro a raro nonché l'effetto dell'applicazione del blended price

Lead	Fulvio Luccini - Market Access Italy Managing Director, PharmaLex Italy		
Project Coordinator	Chiara Lucchetti - Patient Access Director, PharmaLex Italy		
Project Coordinator	Melissa Guardigni - Market Access Manager, PharmaLex Italy		
	Valentina Acciai - Institutional Affairs and Market Access Director, Ipsen Italy		
	Rossella Bitonti - Associate Director Market Access, PharmaLex Italy		
	Deborah Bonifacio - Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)		
	Emanuele Colalillo - Market Access Specialist, PharmaLex Italy		
	Emanuela Fino - Value Access & Pricing Lead, Sanofi Italy		
	Francesca Decannas - Farmacista Dirigente ARES Sardegna e Membro Area Giovani Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) 2020-2024		
	Chiara Lamesta - Coordinatore area giovani Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) 2020- 2024		
	Nicoletta Martone - Governmental Affairs & Patient Access Associate Director Italy, Greece, Cyprus & Malta, Swedish Orphan Biovitrum AB		
	Gioele Maverna - Market Access Manager, Ipsen Italy		
	Raffaele Petti - Farmacista Dirigente Azienda Sanitaria Locale di Foggia, SIFOWEB e SIFO DRUGHOST TEAM		
	Tomaso Piaggio - Sr. Director, International Market Access – Head of Southern Cluster & Japan, Alnylam Switzerland GmbH		
	Marco Antonio Sala - Regional Strategic Partnership Lead, argenx		
	Sara Villa - Sr. Market Access Manager, CSL Behring		

Workstream 3

Proiezione di spesa: aggiornamento del modello predittivo di spesa dei farmaci in arrivo per il trattamento delle malattie rare nel triennio 2025-2027

mento delle malattie rare nel triennio 2025-2027			
Lead	Andrea Marcellusi - Ricercatore a tempo determinato in <i>tenure track</i> (RTT) presso Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Presidente ISPOR Italy-Rome Chapter		
Project Coordinator	Chiara Lucchetti - Patient Access Director, PharmaLex Italy		
Project Coordinator	Melissa Guardigni - Market Access Manager, PharmaLex Italy		
	Andrea Aiello - Senior Manager Market Access, PharmaLex Italy		
	Daniela Cazzato - Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)		
	Danilo Di Laura - Value & Market Access Sr. Specialist, MSD		
	Francesca Decannas - Farmacista Dirigente ARES Sardegna e Membro Area Giovani Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) 2020-2024		
	Giulia Fagnocchi - Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)		
	Emanuela Fino - Value Access & Pricing Lead, Sanofi Italy		
	Giulio Guarnotta - Gruppo ISPOR Roma for Future (GIRF)		
	Chiara Lamesta - Coordinatore area giovani Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) 2020- 2024		
	Nicoletta Martone - Governmental Affairs & Patient Access Associate Director Italy, Greece, Cyprus & Malta, Swedish Orphan Biovitrum AB		
	Gaia Morandotti - Senior Marketing Manager Italy, argenx		
	Raffaele Petti - Farmacista Dirigente Azienda Sanitaria Locale di Foggia, SIFOWEB e SIFO DRUGHOST TEAM		
Tomaso Piaggio - Sr. Director, International Market Access – Head of Cluster & Japan, Alnylam Switzerland GmbH			
	Chiara Roni - Direttore ff SC Farmacia PO Cattinara-Maggiore Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI) e Segretario Regionale FVG Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)		
	Marco Antonio Sala - Regional Strategic Partnership Lead, argenx		
	Sara Villa - Sr. Market Access Manager, CSL Behring		

FASE 2 • VALIDAZIONE DEI RISULTATI, STRUTTURAZIONE DEL RE-PORT FINALE ED EVENTO FINALE DI PRESENTAZIONE

I risultati delle attività svolte nei tre WS sono stati analizzati e consolidati con il contributo del comitato direttivo del progetto. Le conclusioni emerse sono raccolte in questo documento, che rappresenta la base di discussione per l'evento di presentazione organizzato il 28 Maggio 2025. Quest'ultimo si configura come un'opportunità di confronto tra i partecipanti al progetto, le istituzioni e i principali stakeholder nazionali coinvolti nel percorso di accesso ai farmaci per malattie rare con il fine ultimo di definire un impegno condiviso e delineare un piano d'azione concreto per affrontare le sfide emergenti.

4.2 • DEFINIZIONE DELLE BASI DATI

L'attività dei WS è stata preceduta da una fase preliminare di definizione delle basi dati che hanno rappresentato i materiali di *input*.

Sono state definite due basi dati:

- **Database (DB) "retrospettivo":** contenente la lista di farmaci, nuove entità chimiche (NME) ed estensioni di indicazioni, approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024.
- Database (DB) "prospettico": contenente i risultati dell'Horizon Scanning (HS) finalizzato all'identificazione delle nuove molecole che verranno approvate in Italia nel triennio 2025-2027.

DB "retrospettivo"

Questa prima base dati è stata creata partendo dal DB di PharmaLex Italy S.p.A. contenente informazioni riguardanti farmaci di nuova registrazione (prima indicazione di nuove entità chimiche/biotecnologiche) riportate negli esiti dell'Ufficio Procedure Centralizzate dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [1-3], a cui ha fatto riferimento anche la prima edizione di EXPLORARE [4].

Nello specifico, partendo da questo DB, ne è stato derivato un secondo specifico per le finalità progettuali del WS1 e del WS 2 popolato con informazioni riguardanti:

- caratteristiche della molecola: classe di appartenenza Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC), tipologia di farmaco (NME o estensione di indicazione) con specifica se indicato per il trattamento di malattie rare [5], area terapeutica e riconoscimento status di farmaco orfano [6];
- *iter* di rimborso: commissione valutativa (Commissione Tecnico-Scientifica (CTS)/Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) o CTS/CPR + Commissione Scientifico-Economica (CSE)), data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (GU) ^[7].

Il DB così sviluppato si compone di un totale di 416 farmaci (195 NME e 221 estensioni di indicazione). La maggior parte del campione (92%) è costituito dai farmaci che hanno concluso il loro *iter* di valutazione ai fini della rimborsabilità con le precedenti commissioni valutative (CTS e CPR), ha ottenuto rimborso nel 2022 (27%), ha un'indicazione di utilizzo per l'area oncologica (30%), è indicato per il trattamento di malattie rare (52%) e non ha una designazione orfana

EXPLORARE 3.0

(74%). La **Tabella 3** restituisce un dettaglio delle caratteristiche del campione oggetto di approfondimento da parte dei WS1 e WS2.

Tabella 3 • Caratteristiche dei farmaci inclusi nel DB "retrospettivo"

	NME (n., %)	Estensioni (n., %)	Totale (n., %)
Totale	195 (47%)	221 (53%)	416 (100%)
Commissione Valutativa			
CTS/CPR	188 (96%)	196 (89%)	384 (92%)
CTS/CPR + CSE	7 (4%)	25 (11%)	32 (8%)
Anno di approvazione			
2018 (ottobre-dicembre)	0 (%)	9 (4%)	9 (2%)
2019	17 (9%)	15 (7%)	32 (8%)
2020	30 (15%)	24 (11%)	54 (13%)
2021	42 (22%)	25 (11%)	67 (16%)
2022	54 (28%)	60 (27%)	114 (27%)
2023	42 (22%)	55 (25%)	97 (23%)
2024	10 (5%)	33 (15%)	43 (10%)
Area terapeutica			
Oncologia	41 (21%)	84 (38%)	125 (30%)
Oncoematologia	23 (12%)	31 (14%)	53 (13%)
Disordini Metabolici	30 (15%)	4 (2%)	34 (8%)
Pneumologia	8 (4%)	26 (12%)	34 (8%)
Neurologia	22 (11%)	7 (3%)	29 (7%)
Infettivologia	18 (9%)	10 (5%)	28 (7%)
Ematologia	19 (10%)	3 (1%)	22 (5%)
Immunologia	3 (2%)	16 (7%)	19 (5%)
Dermatologia	7 (4%)	11 (5%)	18 (4%)
Altro	24 (12%)	29 (13%)	53 (13%)
Malattia rara			
Sì	104 (53%)	114 (52%)	218 (52%)
No	91 (47%)	107 (48%)	198 (48%)
Designazione orfana			
Sì	71 (36%)	36 (16%)	107 (26%)
No	124 (64%)	185 (84%)	309 (74%)

DB: Database; **NME:** New Molecular Entity; **CTS:** Commissione Tecnico-Scientifica; **CPR:** Comitato Prezzi e Rimborso; **CSE:** Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco.

DB "prospettico"

La creazione del DB "prospettico", utile alle attività del WS1 e del WS3, si è basata su due fonti di dati:

- l'output dell'HS di EXPLORARE 2.0 (110 farmaci previsti in arrivo nel triennio 2024 e 2026);
- un nuovo HS sviluppato attraverso la formulazione di *query* specifiche al DB *Biomedtracker*[®], il medesimo utilizzato nella seconda edizione facendo riferimento all'orizzonte temporale 2025-2027.

Si puntualizza che per entrambe le fonti dati la rarità della malattia è una conditio sine qua non.

Per quanto concerna la prima fonte di dati, l'output dell'HS di EXPLORARE 2.0 è stato rivisto eliminando i farmaci approvati nel corso del 2024 (41 farmaci). I 69 farmaci non ancora approvati sono stati così suddivisi:

- 40 farmaci, già approvati in Europa, sono previsti in arrivo nel nostro Paese nel 2025;
- 12 farmaci, attualmente classificati come New Drug Application (NDA) ^[8]/Biologics License Application (BLA) ^[9] dalla Food and Drug Amministration (FDA), sono previsti in arrivo in Italia nel 2026;
- 17 farmaci, con studio clinico pivotale in fase II/III o III, sono stati classificati in arrivo nel 2027.

Il nuovo HS è invece stato sviluppato seguendo il medesimo impianto metodologico della seconda edizione. Sono stata condotte delle *query* specifiche al DB *Biomedtracker®* facendo riferimento ai seguenti criteri di estrazione. Per ulteriori approfondimenti rispetto alle logiche di funzionamento di *Biomedtracker®* si rimanda a quando descritto all'interno del **capitolo 5** del *report* di EXPLORARE 2.0 [10].

Farmaci in arrivo nel 2025

Per l'anno 2025 sono stati considerati tutti i farmaci per malattie rare approvati in Europa nel periodo compreso tra il 2023 e il 2024, 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 2023 o all'inizio del 2024, abbiano una tempistica mediana di approvazione in Italia pari a 463 giorni [1]. Dunque, si stima che tali farmaci con elevata probabilità arriveranno in Italia nel 2025.

Farmaci in arrivo nel 2026

Per il 2026 sono stati considerati i farmaci per malattie rare che hanno attuato la procedura BLA2 ^[9] o NDA3 ^[8] 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 ^[11]. 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 2026.

Farmaci in arrivo nel 2027

Per l'anno 2027 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 II/III o III in USA abbiano una tempistica mediana di arrivo in Italia pari a circa due anni (277 giorni di approvazione European Medicines Agency (EMA) (+ 463 giorni di approvazione AIFA). Si stima dunque che tutti i farmaci per malattie rare attualmente con trial clinico in Fase III con elevata probabilità arriveranno in Italia nel 2027.

Per ciascun anno di analisi la lista iniziale è stata rivista eliminando le seguenti casistiche:

- farmaci duplicati, ossia molecole per la medesima indicazione conteggiate più volte all'interno della lista finale;
- farmaci già ricompresi nell'HS di EXPLORARE 2.0;
- farmaci biosimilari o generici se presenti sul mercato biosimilari o generici della stessa molecola e nella medesima indicazione;
- farmaci con indicazione non rara;
- allargamento di indicazione di un nuovo farmaco in area terapeutica già coperta e con costi di terapia simili a quelli dei comparatori già presenti e usati come *Standard of Care* (SoC).

Le nuove estrazioni da *Biomedtracker*[®], in funzione di questa revisione hanno portato all'identificazione di 68 nuovi farmaci che vanno ad aggiungersi ai 69 derivanti dall'HS di EXPLORARE 2.0 per un totale di 137 farmaci. La **Figura 2** restituisce una sintesi grafica del percorso seguito per la definizione della base dati dei farmaci in arrivo nel triennio 2025-2027.

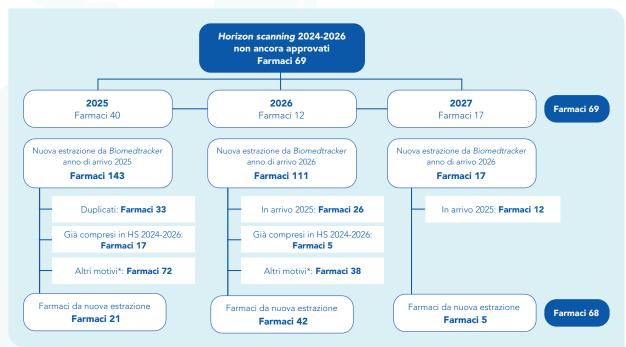


Figura 2 • Algoritmo per la selezione dei farmaci in arrivo nel triennio 2025-2027

^{*}biosimilari o generici se presenti sul mercato biosimilari o generici della stessa molecola/indicazione non rara/allargamento di indicazione di un nuovo farmaco in area terapeutica già coperta e con costi di terapia simili a quelli dei comparatori già presenti e usati come Standard of Care (SoC)

La maggior parte del campione è costituito da farmaci in arrivo nel 2025 (45%), biologici e NME sono presenti in misura similare (45% e 44%), afferisce all'aria terapeutica ematologica (33%) e diversamente da quanto tracciato nel DB "retrospettivo", ha una designazione orfana (84%). La **Tabella 4** restituisce un dettaglio delle caratteristiche del campione oggetto di approfondimento da parte dei WS1 e WS3.

Tabella 4 • Caratteristiche dei farmaci inclusi nel DB "prospettico"

	HS EXPLORARE 2.0 (n., %)	HS EXPLORARE 3.0 (n., %)	Totale (n., %)
Totale	69 (50%)	68 (50%)	137 (100%)
Anno di arrivo			
2025	40 (66%)	21 (34%)	61 (45%)
2026	12 (22%)	42 (78%)	54 (39%)
2027	17 (77%)	5 (23%)	22 (16%)
Tipologia			
Biologico	31 (50%)	31 (50%)	62 (45%)
Biosimilare	0 (%)	1 (100%)	1 (1%)
NME	29 (48%)	31 (52%)	60 (44%)
Non-NME	9 (64%)	5 (36%)	14 (10%)
Area terapeutica			
Ematologia	23 (72%)	9 (28%)	32 (23%)
Oncologia	12 (38%)	13 (52%)	25 (18%)
Disordini Metabolici	7 (22%)	11 (61%)	18 (13%)
Oncoematologia	10 (31%)	8 (44%)	18 (13%)
Immunologia	6 (19%)	10 (63%)	16 (12%)
Endocrinologia	5 (16%)	3 (38%)	8 (6%)
Neurologia	1 (3%)	7 (88%)	8 (6%)
Altro	5 (16%)	7 (58%)	12 (9%)
Designazione orfana			
Sì	61 (53%)	54 (47%)	115 (84%)
No	8 (36%)	14 (64%)	22 (16%)

DB: Database; **HS:** Horizon Scanning; **NME:** New Molecular Entity.

VALORIZZAZIONE DEI PROMS



5 • VALORIZZAZIONE DEI PROMS

5.1 • BACKGROUND E OBIETTIVI

Le prime due edizioni di EXPLORARE hanno delineato un quadro delle sfide nello sviluppo e nella valutazione dei farmaci per malattie rare, evidenziando criticità ormai consolidate: la difficoltà di reclutamento, la limitata potenza statistica degli studi, la complessità nel disegno dei trial dovuta all'eterogeneità clinica di queste patologie e la difficoltà di individuare comparatori adeguati [12]. A queste problematiche si aggiungono quelle della coerenza tra prezzo e valore e della sostenibilità economica, generate da prezzi spesso elevati, per compensare sia i costi di sviluppo, comunque ben inferiori rispetto ad altri farmaci [13], sia la ridotta dimensione della popolazione di pazienti trattabili [12].

EXPLORARE 2.0 ha però mostrato segnali di rafforzamento del disegno degli studi clinici per le malattie rare, evidenziando un numero significativo di studi di Fase 3 e una prevalenza di *Randomised Clinical Trial* (RCT) con comparatore attivo. La ricerca ha però rilevato come il 40% degli studi non includa PROMs come *endpoint* secondari.

Le autorità regolatorie e gli organismi di *Health Technology Assessment* (HTA) pongono crescente attenzione all'integrazione della prospettiva del paziente nelle valutazioni di efficacia, attraverso gli esiti riportati dai pazienti stessi: i PROMs emergono come strumenti chiave per colmare il *gap* tra efficacia clinica e valutazione di impatto del trattamento sulla qualità della vita correlata allo stato di salute (*Health-Related Quality of Life* - HRQoL). Secondo la definizione della FDA, gli esiti riportati dai pazienti (*Patient-Reported Outcome* - PRO) sono rappresentati da "qualsiasi dato sullo stato di salute del paziente che proviene direttamente dal paziente stesso, senza l'interpretazione del clinico o di altre figure" [14]. In maniera analoga, l'EMA concepisce i PRO come "qualsiasi risultato valutato dal paziente stesso e basato sulla percezione da parte del paziente di una malattia e del suo trattamento" [15].

Le relative misure di esito (PROMs) vengono solitamente utilizzate, in ambito sia clinico sia di ricerca, sottoforma di *survey* o questionari, per fornire il punto di vista del paziente su molteplici aspetti, tra cui la gravità dei sintomi, gli effetti collaterali del trattamento, i problemi psicologici, la soddisfazione del trattamento e la qualità della vita correlata alla salute [16, 17].

I PROMs possono essere principalmente suddivisi in misure generiche e specifiche [16, 17].

- I PROMs generici non sono specifici per una malattia, condizione o trattamento, ma possono essere utilizzati in diverse patologie. Queste misure catturano generalmente domini di qualità della vita trasversali quali abilità di svolgere attività quotidiane, benessere mentale ed emotivo, capacità di avere relazioni sociali, dolore. Si tratta di indicatori particolarmente utili nelle valutazioni economiche, in quanto possono essere utilizzati per derivare valori di utilità collegati allo stato di salute, che possono poi essere incorporati nel calcolo degli anni di vita aggiustati per qualità (Quality-Adjusted Life-Years QALY).
- I PROMs specifici sono progettati per valutare la gravità dei sintomi o le limitazioni funzionali specifiche di una particolare condizione di salute. Rispetto alle misure di esito generiche, ten-

dono ad essere più sensibili e permettono la valutazione di aspetti differenziali importanti per specifiche patologie o specifici gruppi di pazienti, garantendo una misurazione più accurata dell'impatto della malattia e dei benefici del trattamento. Questo li rende strumenti particolarmente utili soprattutto nelle malattie rare, dove le esigenze dei pazienti possono differire significativamente da quelle della popolazione generale.

Incorporare la prospettiva dei pazienti attraverso l'utilizzo dei PROMs, soprattutto nelle malattie rare dove esiste un elevato bisogno insoddisfatto e dove i dati possono essere limitati, può aiutare a catturare gli effetti del trattamento, rafforzando le evidenze disponibili e supportando così decisioni regolatorie ed economiche più informate.

Tuttavia, la diversità e la rarità di queste condizioni rendono complesso sviluppare strumenti standardizzati che riescano a cogliere il reale impatto della malattia e dei trattamenti sulla vita quotidiana dei pazienti.

Ciò premesso, sebbene i PROMs rappresentino un'importante fonte di evidenza per misurare benefici e rischi percepiti, il loro impiego nei *dossier* regolatori e nelle negoziazioni di prezzo e rimborso (P&R) risulta ancora frammentario e poco standardizzato ^[18]. Le autorità sanitarie e i *payer* si trovano spesso di fronte a dati disomogenei, rendendo complesso il loro utilizzo nelle decisioni finali.

Affrontare queste sfide al fine di garantire che i PROMs siano validi, affidabili e significativi nel contesto delle malattie rare, richiede un approccio collaborativo tra ricercatori, clinici, pazienti e autorità regolatorie [12].

Pertanto, in questo scenario, si inserisce l'attività del WS1 che si pone l'obiettivo di analizzare in modo sistematico l'evoluzione dell'uso dei PROMs negli studi clinici, nel più ampio contesto di una valutazione critica del disegno degli studi, e la loro incidenza nei processi di valutazione e negoziazione di P&R.

L'analisi si è sviluppata su due direttrici.

- 1. Evoluzione del disegno degli studi clinici, incluso l'utilizzo dei PROMs → Confronto tra il disegno degli studi clinici pivotali, incluso l'utilizzo di PROMs, per i farmaci analizzati in EXPLORARE 2.0 (integrato con i farmaci previsti in lancio fino al 2027) e quelli approvati per il rimborso tra ottobre 2018 e il 2024.
- 2. Analisi del ruolo dei PROMs negli European Public Assessment Reports (EPAR) dell'E-MA, nelle valutazioni di innovatività da parte di AIFA ed il loro effetto sui tempi di accesso → Analizzare, per i farmaci approvati per il rimborso tra il 2018 e il 2024, quanto i PROMs siano citati negli EPAR dell'EMA e nelle valutazioni di innovatività da parte di AIFA e quanto questo condizioni il giudizio di innovatività e i tempi di valutazione e negoziazione di P&R.

5.2 • EVOLUZIONE DEL DISEGNO DEGLI STUDI CLINICI, INCLUSO L'UTILIZZO DEI PROMS

5.2.1 • Materiale e Metodi

Con riferimento al primo obiettivo è stata condotta un'analisi comparativa tra i seguenti due gruppi di farmaci:

- Farmaci approvati per il rimborso tra ottobre 2018¹ e dicembre 2024;
- Farmaci previsti in arrivo nel triennio 2025-2027.

Tale analisi comparativa ha previsto:

- 1. il reperimento degli studi clinici pivotali di entrambi i gruppi di farmaci attraverso la consultazione dei trial DB EU Clinical Trial Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/, ultimo accesso 31/03/2025) e ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/, ultimo accesso 31/03/2025);
- 2. un'analisi delle caratteristiche degli studi pivotali, compresa la presenza dei PROMs.

Nello specifico, l'analisi si è articolata in tre step.

- **Step 1:** estrapolazione dei farmaci aventi un'indicazione rara dal DB "retrospettivo" (farmaci per i quali si è chiusa la negoziazione di P&R con pubblicazione su GU tra ottobre 2018 dicembre 2024).
- **Step 2:** creazione di un DB che integrasse le basi dati descritte nel **capitolo 4** con le informazioni reperibili sugli studi clinici.
- Step 3: analisi dei dati (descrittiva e di significatività statistica).

Step 1 • Estrapolazione dal DB "retrospettivo" dei farmaci aventi un'indicazione rara

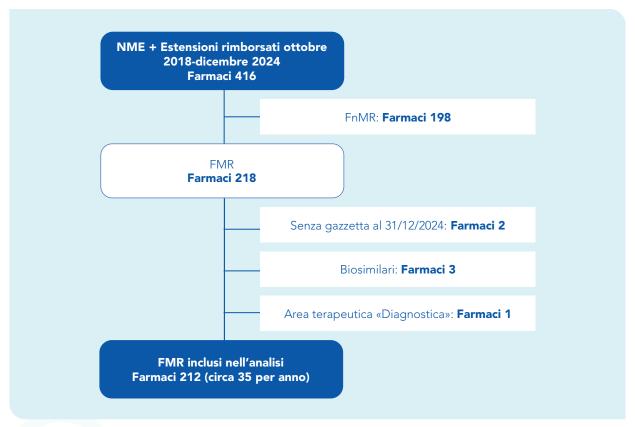
La prima attività operativa ha previsto l'estrapolazione dal DB "retrospettivo" dei farmaci aventi un'indicazione per malattia rara (218 farmaci/416). Da questi ultimi sono stati esclusi:

- 2 farmaci per assenza di GU al 31/12/2024;
- 3 farmaci perché biosimilari;
- 1 farmaco in quanto afferente a un'area "diagnostica".

Sono stati quindi inclusi 212 farmaci per l'analisi retrospettiva. La **Figura 3** fornisce una sintesi grafica del percorso seguito per l'identificazione dei farmaci per malattia rara rimborsati nel periodo ottobre 2018-dicembre 2024.

¹La selezione dei farmaci inclusi nell'analisi si è basata sulle procedure aperte dalla data del 28/09/2018 [data di insediamento dell'ultima commissione valutativa (CTS e CPR)] e chiuse entro il 31/12/2024.

Figura 3 • Percorso di selezione dei farmaci per malattie rare nel periodo ottobre 2018-dicembre 2024



NME: New Molecular Entity; FMR: Farmaci per Malattie Rare; FnMR: Farmaci non per Malattie Rare

Step 2 • Creazione di un DB con i dati descritti nel **capitolo 4** e le informazioni desunte degli studi clinici

Questo *step* ha previsto la creazione di un DB in *Microsoft Excel*[®] che, partendo dalle due basi dati descritte nel **capitolo 4**, contenesse le seguenti informazioni.

- 1. Disegno dello studio:
 - Fase I + I-II/Fase II/Fase II-III + III;
 - RCT/Single Arm;
 - studio Delayed-start (Sì/No);
 - nell'ambito dei *Single Arm*, Presenza/Assenza di un gruppo di controllo esterno (*External Control Arm* ECA);
 - nell'ambito degli RCT, Double blind/Open-label;
 - nell'ambito degli RCT, Cross-over/Parallels;
 - nell'ambito degli RCT, tipologia di Comparatore (Farmaco attivo o *Best supportive care* BSC/Placebo/Altro);

2. Tipologia di Endpoint:

- primari (Overall Survival/Safety/Endpoint surrogat/Eventi Evitati/Altro);
- presenza di PROMs (Sì/No);
- tipologia di PROMs (Specifici per patologia/Generici/Entrambi);
- numero medio di PROMs.

Step 3 · Analisi dei dati

Il secondo *step* ha previsto un'analisi descrittiva dei dati raccolti e una valutazione della significatività statistica delle differenze tra sottogruppi.

L'analisi mediante statistiche descrittive ha interessato dapprima il campione complessivo distinto per DB di provenienza ("retrospettivo" – ovvero ottobre 2018-2024 - vs. "prospettico" – ovvero 2025-2027) rispetto ai sequenti *item*.

1. Inquadramento del campione

- Farmaco Orfano per Malattie Rare (FOMR) vs. Farmaco non Orfano per Malattie Rare (FnOMR).
- Indicazione Rara vs. Indicazione Ultra-rara.
- Area terapeutica.

2. Tipologia di studio clinico

- Fase I + I/II vs. Fase II vs. Fase II/III + III.
- RCT vs. Single Arm.
- Single Arm con ECA vs. Single Arm senza ECA.
- Non delayed-start vs. Delayed-start.
- Double blinde vs. Open-label (solo per RCT).
- Cross-over vs. Parallels (solo per RCT).
- Comparatore attivo vs. Placebo (solo per RCT).
- Farmaco vs. BSC vs. Altro (solo in presenza di comparatore non placebo).

3. Tipologia di endpoint

- Sopravvivenza vs. Altri endpoint primari.
- No PROMs vs. Sì PROMs.
- PROMs specifici vs. PROMs generici vs. ENTRAMBI.
- Numero medio di PROMs.

In secondo luogo, sono state condotte delle analisi ad hoc per le seguenti sotto-categorie:

- RCT vs. Single Arm.
- No PROMs vs. Sì PROMs.

La **Figura 4** illustra gli step seguiti per il raggiungimento del primo obiettivo.

Figura 4 • Step della Ricerca



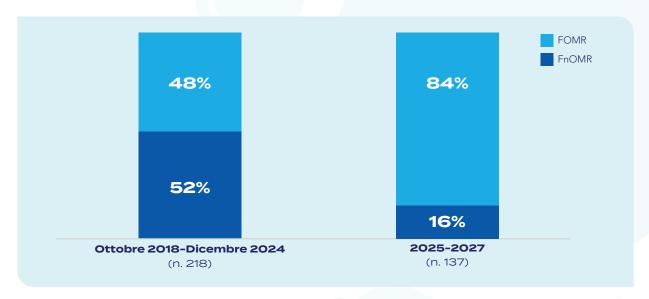
PRO: Patient-Reported Outcome; WS: Workstream

5.2.2 • Risultati

A livello complessivo sono stati identificati 218 studi per i 212 farmaci per malattie rare inclusi nel DB "retrospettivo" (per 3 farmaci sono stati rinvenuti 2 studi) e 137 per quelli inclusi nel DB "prospettico".

Il confronto tra i 218 farmaci per malattia rara approvati per il rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e i 137 attesi nel triennio 2025-2027 suggerisce che, nei prossimi anni, si assisterà ad un aumento del numero di farmaci rimborsati e dei farmaci con designazione orfana. In particolare, il numero medio di farmaci rimborsati annualmente è stato di 35 nel periodo 2018-2024, mentre per il triennio 2025-2027 si prevede un incremento a una media di 45 all'anno, con un deciso aumento dei farmaci a designazione orfana (48% per il 2018-2024 vs. 84% per il 2025-2027), come mostrato in **Figura 5**.

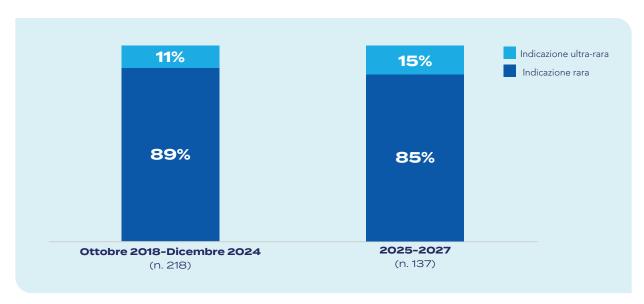
Figura 5 • Rapporto tra FOMR e FnOMR: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027



FnOMR: Farmaco non Orfano per Malattie Rare; FOMR: Farmaco Orfano per Malattie Rare

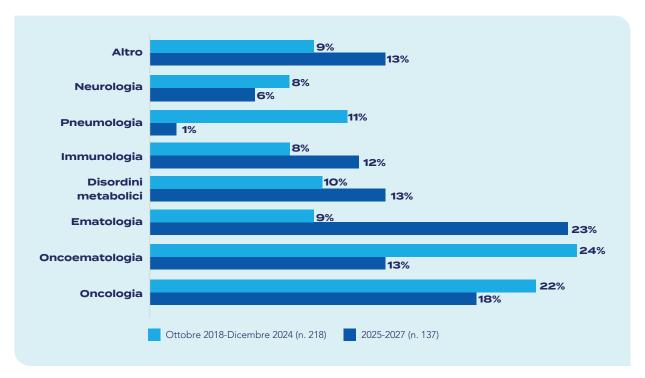
La **Figura 6** illustra la distribuzione tra *target* raro e ultra-raro indicando una netta prevalenza dei farmaci per malattie non ultra-rare.

Figura 6 • Distribuzione tra target raro e ultra-raro: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027



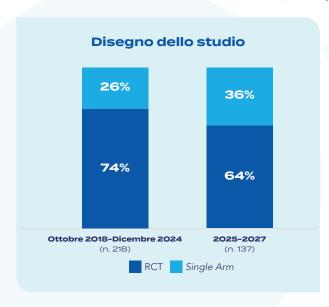
Le aree terapeutiche maggiormente interessate da farmaci per malattie rare sono l'ematologia, l'oncoematologia e l'oncologia (**Figura 7**). Si segnala, tuttavia, un rilevante incremento del numero di farmaci in arrivo nel 2025-2027 nell'area ematologica (+23% vs. +9%).

Figura 7 • Distribuzione delle aree terapeutiche: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027



In linea con i risultati di EXPLORARE 2.0, l'analisi degli studi pivotali ha confermato, sia per i farmaci approvati fino a dicembre 2024 sia per quelli previsti in arrivo nel triennio 2025-2027, una prevalenza di RCT e di studi di Fase II/III e III, come mostrato in **Figura 8**. Tuttavia, rispetto al dato storico (2018-2024), nel prossimo triennio (2025-2027) si osserva una riduzione della quota di RCT, che passa dal 74% al 64%.

Figura 8 • Disegno dello studio e fase: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027

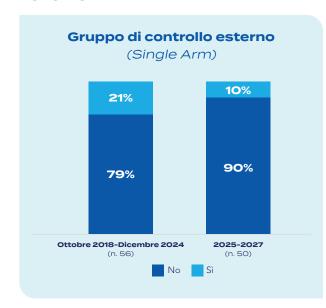


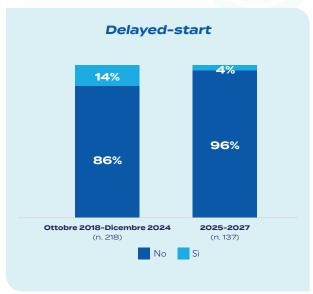


RCT: Randomized Controlled Trial

Due ulteriori aspetti analizzati riguardano il ricorso a gruppi di controllo esterni, nel caso di disegno single arm e l'impiego del disegno delayed-start, approcci che possono offrire vantaggi in termini di robustezza delle evidenze e fattibilità degli studi clinici. L'utilizzo di un gruppo di controllo esterno può contribuire a ridurre l'incertezza nei dati degli studi non controllati, migliorandone solidità, affidabilità e valore informativo. Questo approccio risulta particolarmente utile in contesti in cui l'assegnazione casuale a un gruppo di controllo non è praticabile o solleva questioni etiche, come nelle malattie rare o nei casi in cui esiste già uno standard di cura consolidato. Inoltre, il ricorso a controlli esterni può accelerare il processo di sviluppo e approvazione dei farmaci, consentendo di raccogliere dati comparativi senza dover necessariamente condurre studi randomizzati di grandi dimensioni [19]. Parallelamente, il disegno delayed-start offre l'opportunità di distinguere gli effetti transitori di un trattamento da quelli duraturi, aspetto cruciale nelle malattie croniche e progressive. Questo metodo permette di valutare se un farmaco modifica effettivamente il decorso della patologia, piuttosto che limitarsi a fornire un beneficio temporaneo [20]. L'analisi condotta ha messo in luce come l'adozione di controlli esterni negli studi a braccio singolo unitamente all'impiego del disegno delayed-start restino ancora limitati e siano anche ridotti in termini percentuali (Figura 9).

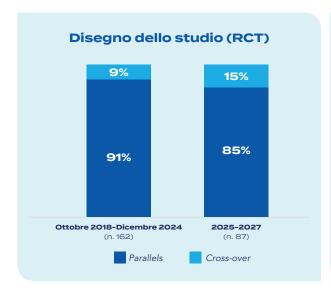
Figura 9 • Gruppo di controllo esterno e *delayed-start*: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027

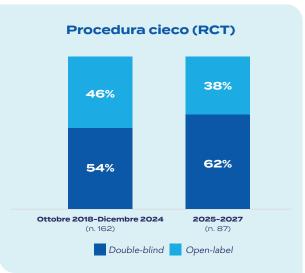




L'analisi degli studi clinici è proseguita con un *focus* specifico sugli RCT per i quali è emersa una prevalenza di studi a bracci paralleli e con procedura in doppio cieco, come illustrato in **Figura 10**. Questo approccio metodologico rappresenta il *gold standard* per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci, garantendo il massimo livello di rigore scientifico nel ridurre *bias* e l'impatto di fattori confondenti.

Figura 10 • Disegno dello studio e Procedura in cieco: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027

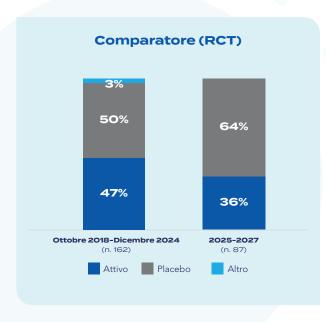


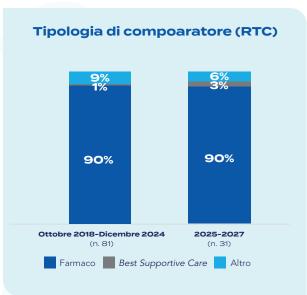


RCT: Randomized Controlled Trial

Nel periodo 2018-2024 l'impiego di un comparatore attivo è stato riscontrato nel 47% degli studi, nel triennio 2025-2027 questa percentuale si riduce al 36%, segnando un calo dell'11% (**Figura 11**). Questo dato suggerisce un crescente ricorso a placebo o a controlli storici, un aspetto che potrebbe avere implicazioni importanti sulla trasferibilità dei risultati alla pratica clinica. L'uso di comparatori attivi consente, infatti, di valutare il valore aggiunto di un nuovo farmaco rispetto agli *standard* di cura esistenti, permettendo decisioni regolatorie e di rimborsabilità più informate.

Figura 11 • Tipologia di comparatore: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027

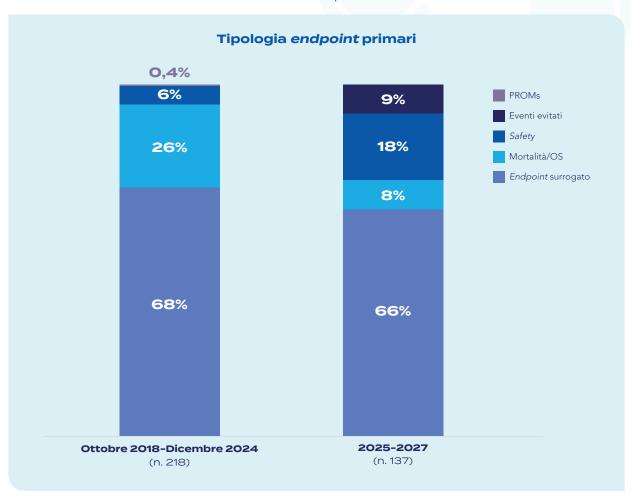




RCT: Randomized Controlled Trial

Come già evidenziato nella precedente edizione di EXPLORARE 2.0 ^[10], si conferma una netta prevalenza dell'uso di *endpoint* surrogati come *endpoint* primari. Nel periodo 2018-2024, questi rappresentavano il 68% del totale, mentre nel triennio 2025-2027 la percentuale si assesta al 66%, indicando una sostanziale stabilità nel loro utilizzo (**Figura 12**). Gli *endpoint* surrogati possono rappresentare una necessità, non essendo i tempi di sviluppo coerenti con gli effetti sulla mortalità e non essendo la qualità della vita correlata allo stato di salute un *endpoint* primario preferenziale, o una migliore opportunità per accelerare i tempi di realizzazione dello studio. Tuttavia, tali *endpoint* possono porre sfide in termini di effettiva *surrogacy*, ovvero di correlazione con esiti clinici finali (sopravvivenza e qualità della vita correlata allo stato di salute), soprattutto nel campo delle malattie rare dove minori sono le evidenze a disposizione per valutare la *surrogacy*. Nel triennio 2025-2027, si osserva un incremento dell'impiego di *endpoint* riferiti a eventi evitati e, parallelamente, una riduzione dell'utilizzo della sopravvivenza globale. Questo *trend* potrebbe riflettere una maggiore attenzione a indicatori intermedi di beneficio clinico e una difficoltà nell'ottenere dati solidi sulla sopravvivenza nei tempi previsti dagli studi registrativi.

Figura 12 • Tipologia di *endpoint* primari: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027



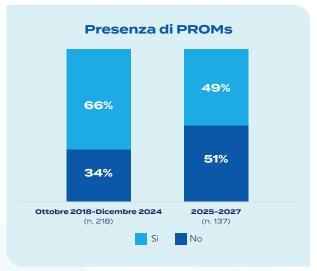
PROMs: Patient-Reported Outcome Measures; OS: Overall Survival

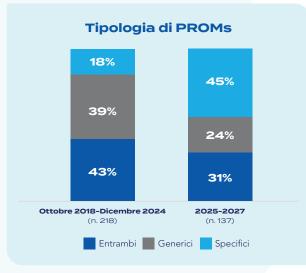
EXPLORARE 3.0

L'impiego dei PROMs come *endpoint* primari negli studi clinici si conferma ancora marginale, con un solo caso registrato nell'area terapeutica dell'immunologia tra il 2018 e il 2024 (**Figura 12**). Il loro utilizzo come *endpoint* secondari è decisamente più consistente, sebbene in calo nel triennio 2025-2027, con una riduzione del 17%. In particolare, il numero medio di PROMs per studio è passato da 2,43 nel periodo "retrospettivo" a 2,28 nel periodo "prospettico" (**Figura 13**).

Se da un lato si registra un calo nell'uso dei PROMs come *endpoint* secondari, dall'altro emerge un'interessante tendenza verso l'adozione di strumenti specifici per la patologia. L'analisi ha evidenziato un incremento del 15% negli studi che utilizzano PROMs mirati alla specifica condizione clinica (**Figura 13**). Questo dato suggerisce una crescente attenzione verso misurazioni specifiche riportate dai pazienti ed anche la possibilità che nel tempo i PROMs specifici assumano maggiore solidità e spendibilità nei *trial* clinici e siano quindi maggiormente utilizzati.

Figura 13 • Presenza, tipologia di PROMs e numero medio di PROMs: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027







PROMs: Patient-Reported Outcome Measures.

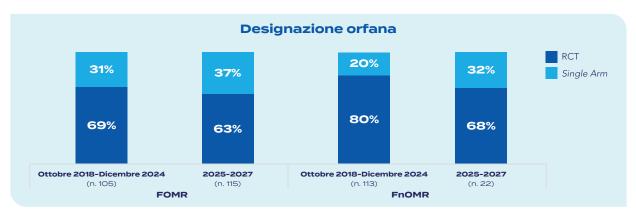
A complemento dell'analisi complessiva sul disegno degli studi clinici e sugli *endpoint* utilizzati, sono state condotte diverse sotto-analisi per esplorare in modo più dettagliato alcune variabili chiave che possono influenzare la qualità e l'interpretazione delle evidenze generate. In questa sede vengono riportate le due più importanti.

La prima sotto-analisi si è concentrata sulle differenze nell'impiego dei comparatori tra studi RCT e studi a braccio singolo, con l'obiettivo di comprendere in che misura la scelta del disegno dello studio influenzi l'utilizzo di trattamenti di confronto attivi, placebo o controlli storici. Questo aspetto è di particolare rilievo per valutare la solidità dei dati di efficacia e il loro impatto sulle decisioni regolatorie e di accesso al mercato. La seconda sotto-analisi ha esaminato il ruolo dei PROMs nei trial clinici, confrontando le caratteristiche degli studi che li includono rispetto a quelli che ne sono privi. L'obiettivo è valutare se e come la presenza dei PROMs influisca sulle strategie di disegno dello studio, in particolare nella scelta tra RCT e studi a braccio singolo, e quale sia il loro impatto sulla qualità complessiva delle evidenze prodotte.

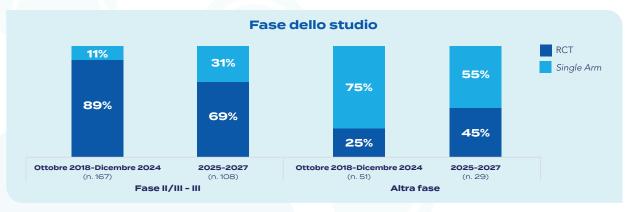
Le sezioni seguenti approfondiscono i risultati di queste analisi, mettendo in luce le differenze osservate e le loro potenziali implicazioni per lo sviluppo e la valutazione dei nuovi farmaci.

Come già evidenziato, l'analisi comparativa tra RCT e studi a braccio singolo nei diversi sottogruppi evidenzia una tendenza generale alla riduzione della quota di RCT nel triennio 2025-2027 rispetto al periodo 2018-2024 (Figura 14). Questo fenomeno è particolarmente evidente nei farmaci destinati a indicazioni ultra-rare, nelle terapie senza designazione orfana e negli studi condotti in fasi avanzate di sviluppo. In termini di indicazione, la riduzione più marcata della proporzione di RCT si osserva nei farmaci per malattie ultra-rare, dove si passa dall'88% di RCT nel periodo 2018-2024 al 67% nel triennio 2025-2027. Anche nei farmaci senza designazione orfana si osserva una riduzione della frequenza del ricorso agli RCT (da 80% a 68%). Un trend analogo emerge nei trial clinici condotti nelle fasi più avanzate dello sviluppo (fase II/III e III), dove la percentuale di RCT scende dall'89% del periodo 2018-2024 al 69% nel triennio 2025-2027. Al contrario, negli studi condotti in fasi precoci (ad esempio, studi esplorativi o proof-of-concept), la quota di RCT, pur rimanendo inferiore rispetto agli studi più avanzati, registra un aumento (dal 25% al 45%), suggerendo un maggior interesse per una metodologia più rigorosa anche nelle fasi iniziali di valutazione. Gli studi in cui sono inclusi i PROMs sono più frequentemete RCT rispetto a quelli che non li utilizzano. Si osserva però una riduzione della quota di RCT negli studi con PROMs, che passa dall'82% al 72% tra i due periodi analizzati, mentre negli studi senza PROMs la quota di RCT rimane più bassa e relativamente stabile.

Figura 14 • Differenze nel disegno di studio (RCT/Single Arm) per designazione orfana, indicazione rara/ultra-rara, fase, presenza di PROMs: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027





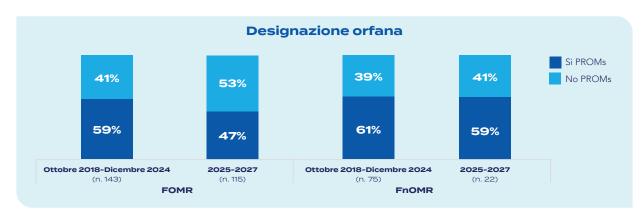




FOMR: Farmaci Orfani per Malattie Rare; **FnOMR:** Farmaci non Orfani per Malattie Rare; **RCT:** Randomized Controlled Trial; **PROMs:** Patient-Reported Outcome Measures.

La seconda sotto-analisi ha rivelato che l'impiego dei PROMs risulta più frequente nei farmaci senza designazione orfana, negli RCT e negli studi di fase II/III e III (**Figura 15**). Questo suggerisce che i PROMs siano particolarmente valorizzati negli studi con una struttura metodologica solida e nelle fasi avanzate dello sviluppo clinico, dove la misurazione diretta dell'esito riportato dal paziente diventa cruciale per supportare le decisioni regolatorie e di accesso al mercato. Il minor utilizzo dei PROMs nei farmaci orfani potrebbe riflettere le difficoltà nell'integrare questi strumenti in popolazioni ridotte e spesso eterogenee, dove la raccolta di dati soggettivi può risultare più complessa. Inoltre la desigazione orfana, riguardando più frequentemente terapie senza valida alternativa terapeutica (anche se questo non è del tutto corroborato dalla nostra analisi, visto il frequente uso di studi comparativi), può riguardare patologie dove scale specifiche di qualità della vita sono più difficili da costruire/validare. Tuttavia, vista l'importanza crescente della prospettiva del paziente nelle valutazioni regolatorie e di HTA, potrebbe essere utile incentivare strategie per superare queste difficoltà, ad esempio attraverso l'uso di strumenti digitali o metodologie adattive per la raccolta dei dati.

Figura 15 • Presenza/Assenza di PROMs per designazione orfana, indicazione rara/ ultra-rara, tipologia di studio, fase: confronto tra i farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024 e quelli attesi nel triennio 2025-2027









FnOMR: Farmaci non Orfani per Malattie Rare; **FOMR:** Farmaci Orfani per Malattie Rare; **RCT:** Randomized Controlled Trial; **PROMs:** Patient-Reported Outcome Measures.

Come sopra specificato, l'analisi descrittiva è stata accompagnata da una valutazione della significatività statistica della variazione dei dati nei due periodi oggetto di analisi (**Tabella 5**).

Con riferimento alla tipologia di farmaci ed al *target* terapeutico, si evidenzia come siano statisticamente significativi il cambiamento della distribuzione delle aree terapeutiche (p<0,001), con un calo degli studi in oncoematologia (24% → 13%) e un aumento in ematologia (9% → 23%), e l'incremento dei farmaci a designazione orfana (48% → 84%, p<0,001).

Rispetto al disegno degli studi, l'uso dei PROMs come *endpoint* diminuisce in modo significativo (p=0,002), così come risulta statisticamene significativo l'aumento dei PROMs specifici e una riduzione di quelli generici (<0,001). Un'altra differenza rilevante riguarda il disegno degli studi: la riduzione di RCT ed il contestuale aumento degli studi *single arm* (p=0,03).

Tabella 5 • Quadro dei risultati della prima domanda di ricerca

	Retrospettivo Ott 2018-Dic 2024		Prosp	ettico	
			2025	-2027	P value
Presenza di PROMs come endpoint	(n. 218)		(n.	(n. 137)	
Sì	143	66%	67	49%	0,002*
No	75	34%	70	51%	
Tipo di PROMs	(n.	143)	(n.	67)	
Specifici	26	18%	30	45%	<0,001*
Generici	56	39%	16	24%	<0,001
Entrambi	61	43%	21	31%	
Rarità malattia	(n.	218)	(n.	137)	
Malattia rara	194	89%	116	85%	0,23
Malattia ultra-rara	24	11%	21	15%	
Area terapeutica	(n. 218)		(n. 137)		
Oncoematologia	52	24%	18	13%	
Oncologia	47	22%	25	18%	
Pneumologia	24	11%	2	1%	
Disordini metabolici	21	10%	18	13%	<0,001*
Ematologia	20	9%	32	23%	
Immunologia	17	8%	16	12%	
Neurologia	17	8%	8	6%	
Altro	20	9%	18	13%	
Tipo di studi	(n.	218)	(n. 137)		
RCT	162	74%	87	64%	0.03*
Single arm (senza ECA)	44	20%	45	33%	0,03*
Single arm + ECA	12	6%	5	4%	
Fase	(n.	218)	(n. 137)		
I — I/II - II	51	23%	29	21%	0,63
11/111 - 111	167	77%	108	79%	
Designazione Orfana	(n.	218)	(n. 137)		
Sì	105	48%	115	84%	< 0,001*
No	113	52%	22	16%	

^{*}Alpha = 0.05

PROMs: Patient-Reported Outcome Measures; **RCT:** Randomized Controlled Trial; **ECA:** External Control Arm.

5.3 • RUOLO DEI PROMS NELLE VALUTAZIONI DI INNOVA-TIVITÀ DA PARTE DI AIFA E NEI TEMPI DI VALUTAZIONE E NEGOZIAZIONE DEI PREZZI

5.3.1 • Materiale e Metodi

Come già specificato, il secondo obiettivo è stato quello di comprendere se la citazione dei PROMs abbia avuto un impatto sull'acquisizione dell'innovatività e sui tempi di valutazione dei farmaci e negoziazione di P&R da parte di AIFA. I tempi di rimborso sono stati calcolati facendo riferimento alla differenza tra la data di sottomissione del dossier da parte dell'azienda farmaceutica, così come riportato in GU, e la data di pubblicazione di quest'ultima. Sono stati inoltre analizzati gli effetti della citazione dei PROMs nelle schede di innovatività (approfondimento su Schede di Innovatività) e negli EPAR (approfondimento su EPAR). Per citazione dei PROMs si è fatto riferimento sia alla sola citazione sia all'eventuale commento dei risultati sulle evidenze degli stessi.

L'analisi è stata effettuata solo per i farmaci per i quali la procedura di P&R si è conclusa ("DB retrospettivo") dato il focus su innovatività e negoziazione di P&R.

A livello operativo l'analisi ha previsto due step:

Step 1: integrazione del DB utilizzato per il primo obiettivo con informazioni specifiche su tipologia di PROMs, citazione in EPAR e dettagli relativi alla richiesta di innovatività.

Step 2: analisi dei dati descrittiva e valutazione di significatività statistica.

Step 1 • Integrazione del DB utilizzato per il primo obiettivo con informazioni su Scheda Innovatività e citazione PROMs in EPAR e Scheda Innovatività

Questa prima attività ha richiesto l'integrazione per ogni farmaco tracciato delle seguenti informazioni:

1. Innovatività

- richiesta innovatività (Sì/No);
- ottenimento innovatività (Sì/No);
- in presenza di richiesta di innovatività, tipologia di innovatività (Piena/Condizionata);
- in caso di non innovatività, specifica della motivazione (Innovatività non richiesta/Innovatività non ottenuta).

2. Focus su citazione PROMs in Scheda di Innovatività

- in presenza di PROMs nello studio clinico, tipologia di PROMs (Secondario, Esplorativo, Terziario);
- in presenza di PROMs nello studio clinico, citazione in Scheda di Innovatività (Sì/No);
- in presenza di citazione di PROMs in Scheda di Innovatività, citazione nel GRADE (Sì/No);
- in presenza di citazione PROMs nel GRADE, tipologia di outcome (Critico/Importante);

- 3. Focus su citazione PROMs in EPAR
 - in presenza di PROMs nello studio clinico, citazione in EPAR;
 - in presenza di citazione PROMs in EPAR, ottenimento dell'innovatività (Sì / No);
 - in caso di citazione PROMs in EPAR, sua citazione in Scheda di Innovatività (Sì / No).

Step 2 • Analisi dei dati (descrittiva e di significatività statistica)

L'analisi descrittiva delle valutazioni di innovatività ha previsto un conteggio:

- dei farmaci innovativi (con distinzione tra innovatività piena e condizionata) e non innovativi;
- nell'ambito dei farmaci per i quali l'innovatività è stata richiesta, di quelli per i quali l'innovatività è stata ottenuta e non;
- nell'ambito dei farmaci non innovativi, di quelli per i quali l'innovatività non è stata richiesta e di quelli per i quali non è stata ottenuta.

Con riferimento alle tempistiche di rimborsabilità sono stati rilevati valore mediano e medio, minimo, massimo, e deviazione *standard*.

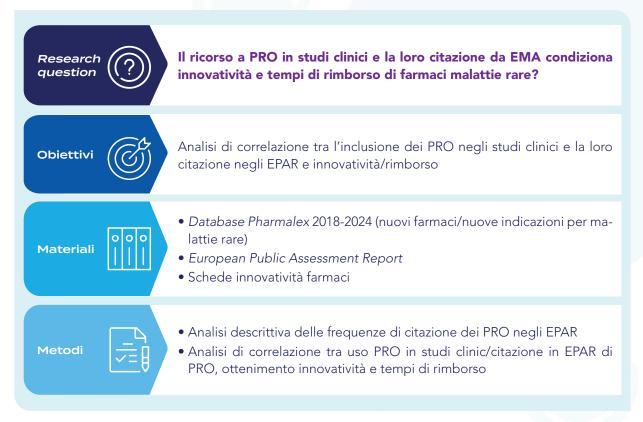
Le **Figura 16** e **Figura 17** illustrano gli *step* seguiti per il raggiungimento del secondo obiettivo, rispettivamente per l'approfondimento su Schede di Innovatività e EPAR.

Figura 16 • Step della Ricerca – Approfondimento su Schede di Innovatività



PRO: Patient-Reported Outcome; AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco.

Figura 17 • Step della Ricerca – Approfondimento su EPAR



PRO: Patient-Reported Outcome; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report.

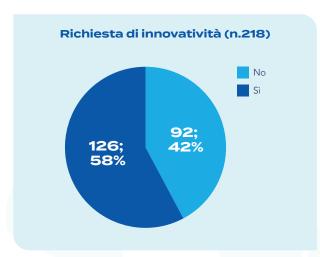
5.3.2 • Risultati

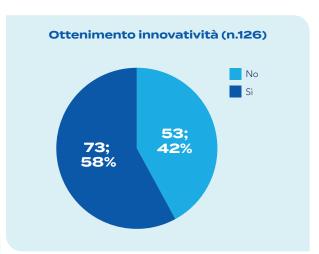
Analisi innovatività

Nel periodo considerato, per una quota importante di farmaci (58%, 126 farmaci) è stata fatta richiesta di innovatività. Per il 58% dei farmaci (73 farmaci) l'impresa titotale dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) ha ottenuto il riconoscimento di innovatività, piena per il 47% dei casi (34 farmaci) e condizionata per il restante 53% (39 farmaci).

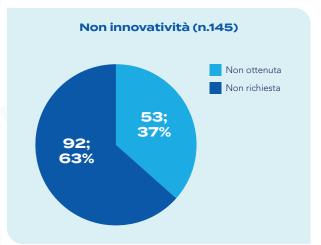
Per il 63% dei farmaci non innovativi (92 farmaci), l'impresa non ha avanzato richiesta di innovatività, mentre nel restante 37% (53 farmaci) il riconoscimento di innovatività non è stato ottenuto (**Figura 18**).

Figura 18 • Innovatività dei farmaci approvati al rimborso in Italia da ottobre 2018 a dicembre 2024



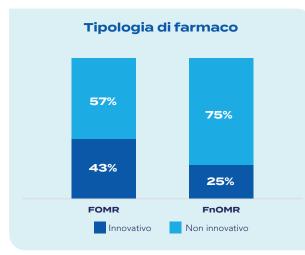






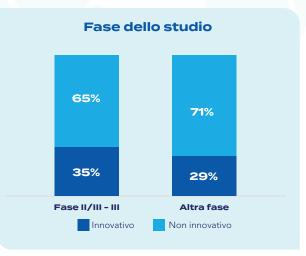
Il riconoscimento dell'innovatività è più alto per i farmaci con designazione orfana, per le indicazioni ultra-rare, con studi più «robusti» e con uso dei PROMs tra gli *endpoint* degli studi pivotali (**Figura 19**).

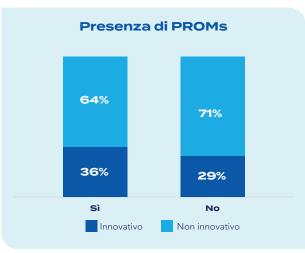
Figura 19 • Innovatività vs. Non Innovatività per tipologia di farmaco, indicazione terapeutica, tipologia di studio, fase e presenza di PROMs











FnOMR: Farmaci non Orfani per Malattie Rare; **FOMR:** Farmaci Orfani per Malattie Rare; **RCT:** Randomized Controlled Trial; **PROMs:** Patient-Reported Outcome Measures.

La citazione dei PROMs nelle Schede di Innovatività di AIFA è relativamente limitata: solo il 29% delle Schede di Innovatività dei farmaci i cui studi clinici hanno previsto PROMs come *endpoint* citano i PROMs (nell'85% dei casi i PROMs citati sono secondari, nel 15% esplorativi). La citazione dei PROMs nelle schede sembra però avere un impatto positivo sul riconoscimento dell'innovatività: il 62% di questi farmaci per i quali vengono menzionati i PROMs nelle Schede di Innovatività ha ottenuto lo *status* di innovativo, rispetto al 55% di quelli in cui i PROMs non sono menzionati (**Figura 20**).

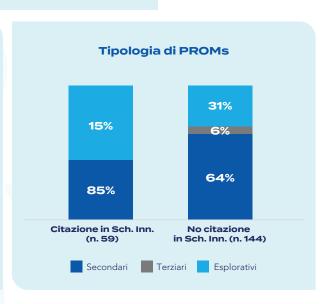
Citazione PROMs in Scheda di Innovativtà

No
Si

64;
71%

Figura 20 • Citazione PROMs in Scheda di Innovatività





PROMs: Patient-Reported Outcome Measures.

Anche all'interno del GRADE, strumento utilizzato per valutare la qualità delle evidenze, il peso dei PROMs appare marginale: i PROMs sono stati citati solo in 4 casi e considerati *outcome* critico in un unico caso. Questo suggerisce che, sebbene i PROMs siano sempre più riconosciuti nei *dossier* regolatori, il loro utilizzo ai fini della classificazione dell'innovatività è ancora limitato (**Figura 21**).

Citazione PROMs nel GRADE
e innovatività

Innovativo
Non Innovativo

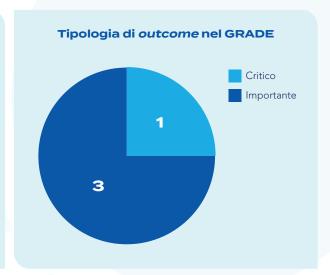
13

9

3
1

No citazione nel GRADE Citazione nel GRADE

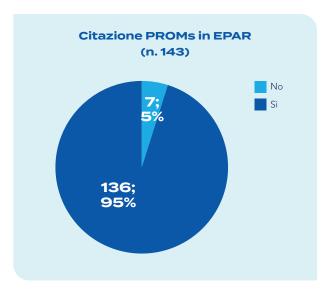
Figura 21 • Citazione PROMs in Scheda di Innovatività: focus su GRADE



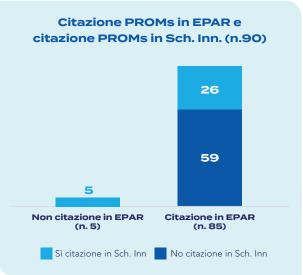
PROMs: Patient-Reported Outcome Measures.

La citazione dei PROMs negli EPAR raggiunge invece un'incidenza del 95%, segnalando una crescente attenzione da parte dell'EMA nell'integrare questi strumenti nei processi di valutazione. Questo dato suggerisce come nella valutazione del rischio-beneficio assoluto, gli esiti riportati dai pazienti siano ormai sistematicamente considerati, mentre nel percorso di accesso la valutazione dell'effetto terapeutico sia ancora fortemente ancorata ad esiti clinici. L'innovatività è riconosciuta proporzionalmente di più in caso di citazione dei PROMs nell'EPAR (anche se i casi molto limitati di EPAR in cui non vengono citati i PROMs rende tale analisi differenziale poco significativa).

Figura 22 • Citazione PROMs in EPAR







PROMs: Patient-Reported Outcome Measures; EPAR: European Public Assessment Report.

Analisi tempi di rimborso

Da ultimo è stato indagato l'impatto dell'inclusione dei PROMs sulle tempistiche di P&R.

I farmaci che includono i PROMs nei loro studi clinici presentano tempistiche di P&R inferiori rispetto a quelli che non li utilizzano, seppur con un impatto limitato (**Tabella 6**):

- la media dei tempi di P&R per i farmaci con PROMs negli studi è di 468,5 giorni, rispetto ai 482,0 giorni per quelli senza PROMs (Δ = -13,6 giorni).
- la mediana è di 421,5 giorni per i farmaci con PROMs, contro 431,0 giorni per quelli senza (Δ = -9,5 giorni).

Tabella 6 • Tempistiche di P&R: presenza di PROMs negli studi clinici vs. assenza

Categoria	Media	Dev. STD	Mediana	Min	Max
Sì PROMs in studi clinici (N. 143)*	468,5	178,9	421,5	126,0	1.294 ,0
No PROMs in studi clinici (N. 75)**	482,0	168,2	431,0	230,0	1.059,0
Δ	-13 ,6	+10,7	-9,5	-104,0	+235,0

*Per 5 farmaci manca la data di sottomissione. **Per un farmaco manca la data di sottomissione. **P&R:** Prezzo e Rimborso; **PROMs:** *Patient-Reported Outcome Measures;* **STD:** Deviazione *Standard.*

I farmaci con citazione in EPAR dei PROMs mostrano una tempistica di P&R più breve rispetto a quelli per cui non vengono menzionati, anche se va ribadito che la numerosità dei casi in cui i PROMs non vengono citati negli EPAR è molto bassa, rendendo il confronto poco significativo (**Tabella 7**):

- la media delle tempistiche per i farmaci con citazione dei PROMs negli EPAR è di 465,2 giorni, mentre per quelli senza citazione sale a 529,7 giorni (Δ = -64,5 giorni):
- la mediana evidenzia un divario ancora più ampio: 421,0 giorni nei farmaci con citazione, contro 546,0 giorni in quelli senza ($\Delta = -125,0$ giorni).

Inoltre, tra i farmaci con citazione dei PROMs negli EPAR, quelli che hanno ottenuto l'innovatività hanno avuto tempistiche ancora più ridotte rispetto a quelli che non l'hanno ottenuta:

- 414,6 giorni in media per i farmaci innovativi contro 517,0 giorni per quelli non innovativi (Δ = -102,4 giorni);
- 405,0 giorni di mediana per gli innovativi, rispetto a 493,0 giorni per i non innovativi (Δ = -88,0 giorni).

Tabella 7 • Tempistiche di P&R: citazione PROMs in EPAR vs. non citazione e ottenimento innovatività

Categoria	Media	Dev. STD	Mediana	Min	Max
Citazione PROMs in EPAR (N. 136)	465,2	178,3	421,0	126,0	1294,0
No Citazione PROMs in EPAR (N. 7)	529,7	193,1	546,0	273,0	831,0
Δ	-64,5	-14,8	-125,0	-147,0	463,0
Citazione PROMs in EPAR e Innovatività ottenuta (N. 49)**	414,6	154,2	405,0	126,0	865,0
Citazione PROMs in EPAR e Innovatività non ottenuta (N. 36)^	517,0	169,1	493,0	297,0	970,0
Δ	-102,4	-14,9	-88,0	-171,0	-105,0

^{*}Per 3 farmaci manca la data di sottomissione; **Per 2 farmaci manca la data di sottomissione; ^Per 1 farmaco manca la data di sottomissione.

P&R: Prezzo e Rimborso; **PROMs:** Patient-Reported Outcome Measures; **EPAR:** European Public Assessment Report; **STD:** Deviazione Standard.

Diversamente da quanto osservato per gli EPAR, la citazione dei PROMs nelle Schede di Innovatività non è associata a tempi di P&R inferiori (**Tabella 8**):

- la media delle tempistiche per i farmaci con citazione nelle Schede di Innovatività è di 497,3 giorni, contro 446,8 giorni per quelli in cui i PROMs non sono citati ($\Delta = +50,5$ giorni);
- anche la mediana mostra un aumento rilevante: 519,5 giorni nei farmaci con citazione, rispetto ai 412,0 giorni di quelli senza ($\Delta = +107,5$ giorni).

Questo dato potrebbe riflettere il fatto che i farmaci con PROMs nelle Schede di Innovatività sono quelli per cui viene richiesto un approfondimento maggiore nella valutazione del loro valore clinico ed economico, con un conseguente allungamento dei tempi decisionali.

Tabella 8 • Tempistiche di P&R: citazione PROMs in Schede di Innovatività vs. non citazione e ottenimento innovatività

Categoria	Media	Dev. STD	Mediana	Min	Max
Richiesta innovatività e Presenza di PROMs (N. 90)*	461,9	165,7	426,0	126,0	970,0
Non richiesta innovatività e Presenza di PROMs (N. 53)**	479,6	200,7	418,0	273,0	1.294,0
Δ	-17,7	-35	+8	-147	-324
Citazione PROMs in Sch. Inn. e richiesta innovatività (N. 26)°	497,3	195,2	519,5	147,0	877,0
Non Citazione PROMs in Sch. Inn. e richiesta innovatività (N. 64)	446,8	150,7	412,0	126,0	970,0
Δ	+50,5	+44,5	+107,5	+21,0	-93,0

^{*}Per 3 farmaci manca la data di sottomissione; **Per 2 farmaci manca la data di sottomissione; °Per 3 farmaci manca la data di sottomissione.

P&R: Prezzo e Rimborso; **PROMs:** Patient-Reported Outcome Measures; **STD:** Deviazione Standard.

La **Tabella 9** illustra una sintesi dei dati emersi, con riferimento alla citazione o meno dei PROMs nella scheda di innovatività, e la relativa significatività statistica. Non si evidenzia alcuna differenza statisticamente significativa, se non per l'associazione tra natura secondaria degli *endpoint* (rispetto a esplorativa o terziaria) e citazione dei PROMs in scheda di innovatività. La probabilità di ottenere l'innovatività, la tipologia di innovatività ottenuta (piena vs. condizionata) e le tempistiche di rimborsabilità non sembrano essere associati alla citazione di PROMs in scheda di innovatività.

Tabella 9 • Quadro dei risultati della seconda domanda di ricerca

	Citazione PROMs in Sch. Inn Sì		Citazione PROMs in Sch. Inn No		P value
					Ī
Tipo di PROMs	(n.	26)	(n.	64)	
Specifici	5	19%	13	20%	0.07
Generici	11	42%	25	39%	0,96
Entrambi	10	38%	26	41%	
Tipologia <i>endpoin</i> t	(n.	59)*	(n.	144)*	
Primari	0	0%	0	0%	
Secondari	50	85%	92	64%	0,03*
Terziari	0	0%	8	6%	
Esploratori	9	15%	44	31%	
Area terapeutica	(n.	26)	(n.	64)	
Oncoematologia	5	19%	22	34%	
Oncologia	7	27%	21	33%	0,25
Pneumologia	4	15%	8	13%	
Altro	10	38%	13	20%	
Designazione Orfana	(n. 26)		(n. 64)		
Sì	10	38%	34	53%	0,21
No	16	62%	30	47%	
Rarità	(n.	26)	(n.	64)	
Malattia rara	23	88%	57	89%	0,93
Malattia ultra-rara	3	12%	7	11%	
Citazione dei PROMs nell'EPAR	(n.	26)	(n.	64)	
Sì	26	100%	59	92%	0,67
No	0	0%	5	8%	
Ottenimento Innovatività	(n.	26)	(n. 64)		
Sì	16	62%	35	55%	0,55
No	10	38%	29	45%	
Tipologia innovatività	(n.	16)	(n. 35)		
Piena	8	50%	13	37%	0,39
Condizionata	8	50%	22	63%	
Tempistiche mediane (dato mediano 426 gg)	(n. 26)			(n. 61)*	
< mediana	9	35%	34	56%	0,07
≥ mediana	17	65%	27	44%	

^{*}Alpha=0,05

PROMs: Patient-Reported Outcome Measures; **EPAR:** European Public Assessment Report.

La **Tabella 10** illustra invece una sintesi dei risultati rispetto all'inclusione dei PROMs negli EPAR, riscontrata in 136 studi su 143. Anche in questo caso si osserva una significatività statistica della associazione tra *endpoint* secondari e loro citazione nell'EPAR e della mancata citazione dei PROMs nell'area oncoematologica. La relazione tra tempistica di P&R e citazione dei PROMs negli EPAR non è invece statisticamente significativa.

Tabella 10 • Quadro dei risultati della terza domanda di ricerca

	Citazione PROMs in EPAR Sì			e PROMs EPAR	P value
			No		
Tipo di PROMs	(n.	136)	(n	(n. 7)	
Specifici	25	18%	1	14%	0,96
Generici	53	39%	3	43%	0,70
Entrambi	58	43%	3	43%	
Tipologia endpoint	(n. :	333)	(n.	. 15)	
Primari	1	0%	0	0%	
Secondari	244	73%	14	93%	0,02*
Terziari	8	2%	0	0%	
Esploratori	80	24%	1	7%	
Area terapeutica	(n. 136)		(n. 7)		
Oncoematologia	33	24%	6	86%	
Oncologia	36	26%	1	14%	0,05*
Pneumologia	14	39%	0	0%	
Altro	53	10%	0	0%	
Designazione Orfana	(n.	136)	(n. 7)		
Sì	56	41%	3	43%	0,93
No	80	59%	4	57%	
Rarità	(n.	136)	(n. 7)		
Malattia rara	122	90%	7	100%	0,60
Malattia ultra-rara	14	10%	0	0%	
Tempistiche mediane (dato mediano 426 gg)	(n. 131)*		(n	(n. 7)	
< mediana	70	53%	2	29%	0,20
≥ mediana	61	47%	5	71%	

^{*}Alpha=0,05

PROMs: Patient-Reported Outcome Measures; EPAR: European Public Assessment Report.

5.4 • CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il presente capitolo ha riportato:

- un'analisi descrittiva delle caratteristiche degli studi clinici per farmaci per malattie rare, comparando i farmaci già rimborsati in Italia tra il 2018 e il 2024, con quelli che si prevede in arrivo sul mercato italiano entro il 2027, dando continuità all'analisi svolta in EXPLORARE 2.0 e introducendo un confronto con i farmaci che hanno già ottenuto la rimborsabilità;
- un approfondimento su quanto la presenza di PROMs negli studi clinici e la loro citazione in EPAR e Schede di Innovatività impattano sulle valutazioni di innovatività da parte di AIFA e sui tempi di rimborso.

La prima analisi ha evidenziato una crescita attesa significativa nel numero di farmaci per malattie in arrivo sul mercato italiano, con una media annuale di lanci che passerà da 35 farmaci tra il 2018 e il 2024 a 45 farmaci dal 2025 al 2027 (+29%). In particolare, la quota attesa di farmaci a designazione orfana cresce notevolmente, passando dal 48% al 84%, con una prevalenza nelle aree ematologica, oncoematologica e oncologica. In prospettiva si osserva una diminuzione della quota di RCT dal 74% (2018-2024) al 64% (2025-2027), e dell'utilizzo di comparatori attivi negli RCT, con una riduzione, nell'ambito degli RCT dell'uso di comparatori attivi in braccio di confronto. A questo si aggiunge una riduzione dell'uso dei PROMs come endpoint negli studi clinici, che scende dal 66% nei farmaci già approvati al 49% in quelli in arrivo, con un incremento dell'uso, laddove i PROMs vengono utilizzati, di quelli specifici di malattia (dal 18% per i farmaci approvati nel periodo 2018-2024 al 45% per quelli in lancio nel 2025-2027). La riduzione nell'uso di comparatori attivi e l'incremento degli endpoint a presunta surrogacy potrebbero sollevare interrogativi sulla robustezza delle evidenze cliniche, con potenziali implicazioni sulla valutazione dell'efficacia e della sicurezza. La robustezza dei dati oggetto di valutazione comparativa e base per la negoziazione di P&R in AIFA sembra quindi ridursi, anche se rimane comunque relativamente maggiore rispetto a quella attesa: gran parte dei farmaci verrà valutata per il rimborso con studi di Fase III e ben più del 64% con RCT. La minore attenzione riservata ai PROMs negli studi clinici è certamente un aspetto critico, data la rilevanza degli esiti riportati dai pazienti in patologie che possono compromettere la qualità di vita correlata allo stato di salute. È però possibile che questo risultato dipenda dalla maggiore incidenza di farmaci a designazione orfana per i quali PROMs specifici non sono disponibili al momento dell'avvio degli studi. Potrebbero però essere inseriti PROMs generici, quando, al contrario, si è osservato che, tra gli studi per i quali i PROMs sono stati previsti, è maggiore l'incidenza di PROMs specifici rispetto al passato.

La seconda analisi si è focalizzata sui farmaci già approvati al rimborso e sul ruolo che i PROMs hanno avuto nella valutazione dell'innovatività e sui tempi di valutazione e negoziazione di P&R. Dall'analisi emerge che per il 58% dei farmaci per indicazioni rare, le imprese hanno richiesto l'innovatività; per il 58% delle richieste la risposta è stata positiva e nel 47% è stata concessa l'innovatività piena.

L'incidenza di indicazioni innovative risulta maggiore tra i farmaci orfani, quelli con target ultra-rari, nei farmaci approvati con evidenze più robuste e con PROMs negli studi clinici. Alla pre-

senza di PROMs negli studi clinici corrisponde quasi sempre la loro citazione negli EPAR (95%), mentre solo nel 29% dei casi i PROMs sono menzionati nelle Schede di Innovatività in AIFA. Questo risultato può dipendere da una maggiore propensione di AIFA ad utilizzare endpoint di tipo clinico o ad utilizzare in modo più selettivo le evidenze riportate dai pazienti.

I dati mostrano come alla citazione dei PROMs in EPAR e Schede Innovatività corrisponda una maggiore incidenza di farmaci innovativi. L'associazione tra menzione dei PROMs e tempi di rimborsabilità non è invece chiara: i tempi sono più lunghi/più brevi per i farmaci con citazione di PROMs, rispettivamente, nelle Schede di Innovatività/negli EPAR. In ogni caso, nessuna di queste associazioni è statisticamente significativa.

Per quanto sarebbe stato utile confrontare le evidenze per i farmaci ad indicazione rara con quelli degli altri farmaci per comprendere se i *trend* evidenziati siano specifici per i farmaci utilizzati per il trattamento di malattie rare o se tale *trend* riguardi anche altri farmaci, l'analisi fornisce un quadro importante per comprendere le dinamiche evolutive dello sviluppo di farmaci per malattie rare, con riferimento in generale al disegno dello studio e, in particolare, all'uso dei PROMs.

EFFETTO
DELL'UTILIZZO
DEL BLENDED
PRICE IN CASO
DI ESTENSIONE
DI INDICAZIONE



6 • EFFETTO DELL'UTILIZZO DEL BLENDED PRICE IN CASO DI ESTENSIONE DI INDICAZIONE

6.1 • BACKGROUND E OBIETTIVI

Il concetto di "estensione di indicazione" si riferisce all'approvazione da parte dell'agenzia regolatoria di nuove indicazioni terapeutiche per un farmaco già autorizzato, sia che si tratti dello stesso principio attivo o di una combinazione di più principi attivi. Questo processo include l'autorizzazione di farmaci per trattare condizioni diverse da quelle per cui erano inizialmente destinati.

Negli ultimi decenni, la versatilità dei farmaci è aumentata significativamente, portando a un incremento delle estensioni di indicazione. Questo fenomeno è alimentato dalla continua ricerca nel campo medico e farmacologico, che permette di scoprire nuove applicazioni terapeutiche per farmaci già esistenti. Di conseguenza, un numero crescente di farmaci viene approvato per diverse indicazioni, ampliando le opzioni di trattamento disponibili per una varietà di disturbi e malattie [21].

Le estensioni di indicazione possono riguardare diverse categorie di malattie, differenziate in base alla rarità della condizione oggetto di estensione. Ogni estensione di indicazione può essere classificata come segue.

- Estensione da raro a raro: un farmaco, inizialmente sviluppato per il trattamento di una malattia rara, è autorizzato per il trattamento di un'altra malattia rara.
- Estensione da non raro a raro: un farmaco, inizialmente sviluppato per il trattamento di una malattia non rara, è autorizzato per il trattamento di una malattia rara.
- Estensione da raro a non raro: un farmaco, inizialmente sviluppato per il trattamento di una malattia rara, è autorizzato per il trattamento di una malattia non rara.
- Estensione da non raro a non raro: un farmaco, inizialmente sviluppato per il trattamento di una malattia non rara, è autorizzato per il trattamento di un'altra malattia non rara.

Queste classificazioni sono essenziali per comprendere l'impatto delle estensioni di indicazione sulle strategie di trattamento e sulle negoziazioni relative ai tempi di approvazione e alla definizione del prezzo. La rarità della malattia per cui il farmaco viene autorizzato può influenzare significativamente le dinamiche del processo di approvazione e il valore terapeutico percepito, condizionando le decisioni delle agenzie regolatorie e le politiche di rimborso. Il principio fondamentale per la registrazione di ogni farmaco e per ogni estensione di indicazione è che il prezzo rimborsato e negoziato dalle agenzie regolatorie deve essere basato sul valore terapeutico, noto come "value-based pricing" [22]. Tuttavia, l'applicazione di questo principio risulta complessa, poiché, quando il farmaco viene acquistato dalle strutture pubbliche, non è possibile sapere per quale delle indicazioni autorizzate sarà prescritto e utilizzato nella pratica clinica. Negli ultimi anni, AIFA ha adottato il modello del blended price per il rimborso e la negoziazione dei prezzi delle estensioni di indicazione. Questo modello prevede un prezzo unico, calcolato come media ponderata dei prezzi per ciascuna indicazione, al fine di semplificare il processo e garantire un equilibrio tra le diverse esigenze terapeutiche [23].

EXPLORARE 3.0

Il lavoro del WS2 è incentrato sull'analisi dell'utilizzo del *blended price* nella procedura di estensione di indicazione.

In particolare, sono state definite due principali research question:

1. In che modo l'estensione di indicazione da raro a raro, da raro a non raro, da non raro a raro, incide sui tempi negoziali?

L'obiettivo della prima research question è stato analizzare la correlazione tra la «tipologia» di estensione di indicazione e la durata dell'iter negoziale per l'approvazione del rimborso dei farmaci destinati a trattare malattie rare, utilizzando come fonte dati il DB "retrospettivo" (paragrafo 5.2. Definizione delle basi di dati).

2. In che modo l'estensione di indicazione da raro a raro, da raro a non raro, da non raro a raro, incide sulla variazione del prezzo massimo di cessione al SSN?

L'obiettivo della seconda *research question* è stato analizzare la correlazione tra la «tipologia» di estensione di indicazione e la variazione del prezzo massimo di cessione al SSN durante il processo di negoziazione per i farmaci destinati a trattare malattie rare, utilizzando le seguenti fonti:

- DB (paragrafo 5.2. Definizione delle basi di dati).
- Farmadati® [24] e Farmagare® [24].

6.2 • MATERIALI E METODI

Il DB, condiviso tra il WS1 e il WS2 di EXPLORARE 3.0, è stato analizzato e rielaborato per raccogliere le informazioni pertinenti alle due *research question* del WS2. In particolare, per il raffinamento del DB sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione:

- Esclusione dei record relativi a farmaci biosimilari.
- Esclusione dei record per cui la GU non risulta pubblicata.
- Esclusione dei record che contengono estensioni miste nella stessa GU.
- Nei casi in cui nella stessa GU risultano rimborsate più di una indicazione terapeutica appartenente alla medesima categoria, è stato considerato un unico record per evitare il double-counting.

Metodologia raccolta dati tempistiche autorizzative (research question 1)

Per analizzare le tempistiche autorizzative, per ogni *record* del DB, sono stati raccolti i seguenti dati, oltre a quelli già riportati nel paragrafo 4.2.

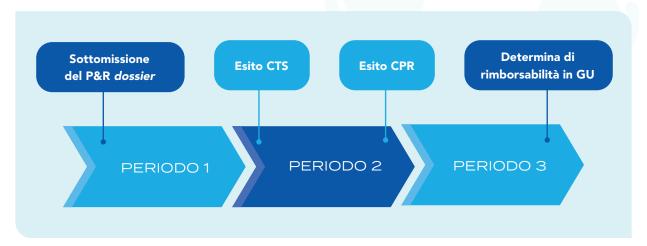
- La commissione che ha trattato le singole pratiche (CTS+CPR, nel caso di pratiche gestite dalle due commissioni separate, o CTS+CPR+CSE, nel caso di procedure iniziate dalla doppia commissione e, successivamente, prese in carico dalla CSE).
- Data di sottomissione del dossier di prezzo e rimborso.
- Data dell'ultimo esito della CTS.

- Data dell'ultimo esito del CPR.
- Data dell'ultimo esito della CSE (quando pertinente).
- Data di pubblicazione della determina di rimborsabilità AIFA in GU.

Utilizzando questi dati sono state calcolate le tempistiche relative a:

- l'intera procedura (dalla data di sottomissione del *dossier* di prezzo e rimborso alla data di pubblicazione della determina di rimborsabilità AIFA in GU);
- le fasi intermedie del processo di rimborso (Figura 23).
 - **Periodo 1:** dalla data di sottomissione del *dossier* di prezzo e rimborso alla data dell'ultimo esito della CTS.
 - Periodo 2: dalla data dell'ultimo esito della CTS alla data dell'ultimo esito del CPR.
 - Periodo 3: dalla data dell'ultimo esito del CPR alla data di pubblicazione della determina di rimborsabilità AIFA in GU.

Figura 23 · Fasi del processo di rimborsabilità



P&R: Price & Reimbursement; CTS: Commissione Tecnico Scientifica; CPR: Comitato Prezzi e Rimborso; GU: Gazzetta Ufficiale.

Nell'analisi delle tempistiche autorizzative sono stati considerati i farmaci valutati da CTS+CPR, mentre sono stati esclusi quelli valutati da CTS+CPR+CSE in quanto potrebbero compromettere i risultati finali. Inoltre, nell'analisi delle tempistiche dei singoli periodi, sono stati esclusi i record mancanti delle date relative alle tempistiche autorizzative interessate.

Per ciascuna tempistica considerata è stata calcolata la durata media, mediana, minima e massima, differenziando i risultati per ogni categoria di estensione di indicazione (estensione da raro a raro, estensione da non raro a raro, estensione da non raro a non raro). La significatività statistica delle differenze nei risultati ottenuti è stata valutata utilizzando il test ANOVA e, dove appropriato, altri test non parametrici come il *Kruskal-Wallis*.

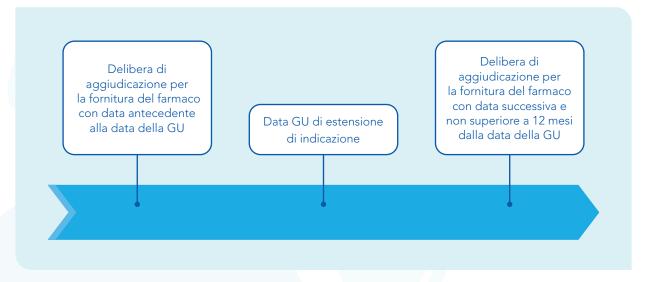
Metodologia di raccolta prezzi pre e post-estensione (research question 2)

La variazione dei prezzi di gara pre e post-estensione di indicazione disponibili nella banca dati FarmaGare[®] è stata considerata come *proxy* della variazione del prezzo massimo di cessione a seguito di estensione di indicazione [24, 25].

In particolare, è stata applicata la seguente procedura.

- Per ogni principio attivo interessato da estensione di indicazione, è stata individuata la delibera di aggiudicazione per la fornitura del farmaco con data antecedente e più prossima alla data della GU per cui era disponibile un prezzo di aggiudicazione. Quest'ultimo è stato confrontato con il prezzo di aggiudicazione disponibile nella prima delibera di aggiudicazione per la fornitura del farmaco con data successiva e non superiore a 12 mesi dalla data della GU (Figura 24).
- Nei casi in cui il prezzo di aggiudicazione disponibile nella prima delibera di aggiudicazione per la fornitura del farmaco con data successiva e non superiore a 12 mesi dalla data della GU coincideva con il prezzo di aggiudicazione della prima delibera di aggiudicazione per la fornitura del farmaco con data antecedente alla data della GU, è stata ipotizzata una variazione del prezzo massimo di cessione al SSN pari a 0.

Figura 24 • Metodologia di raccolta prezzi pre e post-estensione di indicazione



GU: Gazzetta Ufficiale.

Sono stati calcolati la media, la mediana, il minimo e il massimo della variazione del prezzo di gara (proxy della variazione del prezzo di cessione) distinti per categoria di estensione di indicazione (estensione da raro a raro, estensione da non raro a raro, estensione da raro a non raro, estensione da non raro a non raro). Alcuni record sono stati esclusi dall'analisi a causa dell'assenza di informazioni, come, ad esempio, la mancanza di delibere di aggiudicazione per la fornitura del farmaco con data successiva alla data della GU. La significatività statistica delle differenze nei risultati ottenuti è stata valutata utilizzando il test ANOVA e, dove appropriato, altri test non parametrici come il Kruskal-Wallis.

Le **Figura 25** e **Figura 26** illustrano gli *step* seguiti per il raggiungimento dei due obiettivi relativi alle *research question* 1 e 2.

Figura 25 • Step della Ricerca research question 1



NME: New Molecular Entity; **CTS:** Commissione Tecnico Scientifica; **CPR:** Comitato Prezzi e Rimborso; **HTA:** Health Technology Assessment; **AIFA:** Agenzia Italiana del Farmaco.

Figura 26 • Step della Ricerca research question 2



SSN: Servizio Sanitario Nazionale; **NME:** New Molecular Entity; **CTS:** Commissione Tecnico Scientifica; **CPR:** Comitato Prezzi e Rimborso; **HTA:** Health Technology Assessment; **AIFA:** Agenzia Italiana del Farmaco.

6.3 · RISULTATI

Il DB utilizzato per le analisi raccoglie tutti i farmaci rimborsati in Italia nel periodo compreso tra ottobre 2018 e dicembre 2024 ed è composto da un totale di N=416 *record*. Di questi, il 47% è costituito da prime indicazioni, mentre il 53% riguarda estensioni di indicazione. Inoltre, il DB include N=223 *record* relativi a farmaci che compaiono più di una volta e N=193 record relativi a farmaci che compaiono una sola volta (**Figura 27**).

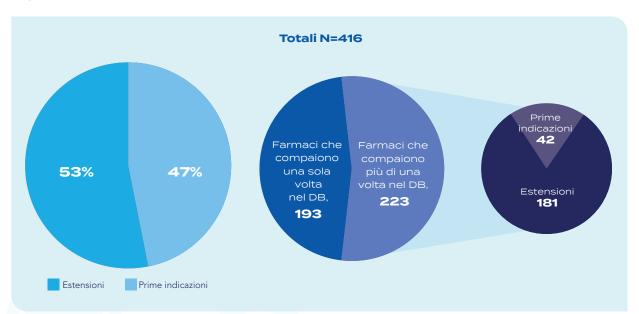


Figura 27 • Record totali DB

DB: Database.

I N=223 record relativi a farmaci che compaiono più di una volta nel DB comprendono N=181 estensioni di indicazione e N=42 prime indicazioni (**Figura 28**). Il 67% delle N=42 prime indicazioni è rappresentato da prime indicazioni rare. Le N=181 estensioni di indicazione sono distribuite come segue:

- 35% estensioni da raro a raro.
- 29% estensioni da non raro a non raro.
- 8% estensioni da raro a non raro.
- 7% estensioni da non raro a raro.
- 21% (N=38) estensioni non classificabili poiché la precedente indicazione non è presente nel DB → ad ognuna di queste N=38 estensioni è stata assegnata la corrispondente categoria (estensione da non raro a non raro, estensione da non raro a raro, estensione da raro a non raro o estensione da raro a raro) dopo aver condotto una specifica ricerca ad-hoc. Di consequenza, questi N=38 record sono stati inclusi nell'analisi.

Farmaci che compaiono più di una volta nel DB [N=223]] Prime indicazioni [N=42] Estensioni di indicazioni [N=181] N=38 estensioni non classificabili poiché la precedente indicazione 21% 8% non è presente nel DB 33% 29% 67% 35% Prima indicazione non rara Estensioni non classificabili Estensione da raro a non raro Prima indicazione rara Estensione da raro a raro Estensione da non raro a raro Estensione da non raro a non raro Ad ognuna delle N=38 estensioni, inizialmente non classificabili, è stata assegnata la corrispondente categoria (estensione da non raro a non raro, estensione da non raro a raro, estensione da

Figura 28 • Record relativi a farmaci che compaiono più di una volta nel DB

DB: Database.

I N=193 record relativi a farmaci che compaiono una sola volta nel DB comprendono N=40 estensioni di indicazione e N=153 prime indicazioni (**Figura 29**). Le N=40 estensioni di indicazione non sono classificabili poiché la precedente indicazione non è presente nel DB. Tuttavia, ad ognuna di queste N=40 estensioni è stata assegnata la corrispondente categoria (estensione da non raro a non raro, estensione da non raro a raro, estensione da raro a non raro o estensione da raro a raro) dopo aver condotto una specifica ricerca ad-hoc. Di conseguenza, questi N=40 record sono stati inclusi nell'analisi.

Farmaci che compaiono più di una volta nel DB [N=193] Farmaci che N=40 estensioni compaiono Prime non classificabili Estensioni una sola indicazioni poiché la precedente volta nel DB 40 indicazione non è 153 223 193 presente nel DB Ad ognuna delle N=40 estensioni, inizialmente non classificabili, è stata assegnata la corrispon-

Figura 29 · Record relativi a farmaci che compaiono una sola volta nel DB

DB: Database

Complessivamente, i *record* di interesse per il WS2 corrispondono ai farmaci che compaiono più di una volta nel DB (N=223) e alle estensioni di indicazione che compaiono una sola volta nel DB (N=40), per un totale di 263 *record* (**Figura 30**).

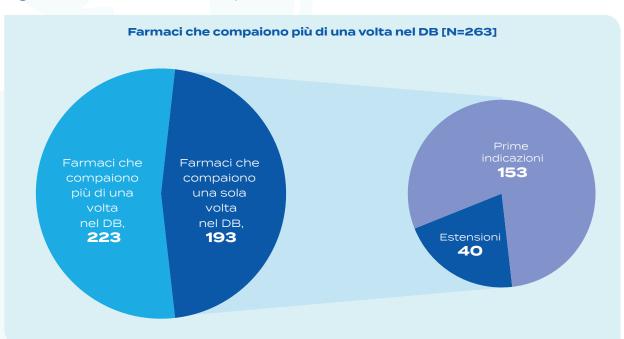


Figura 30 • Record di interesse per il WS2

DB: Database.

Ai N=263 record di interesse per il WS2 sono stati applicati alcuni criteri di esclusione per raffinare l'analisi e limitare i bias dei risultati finali, in particolare:

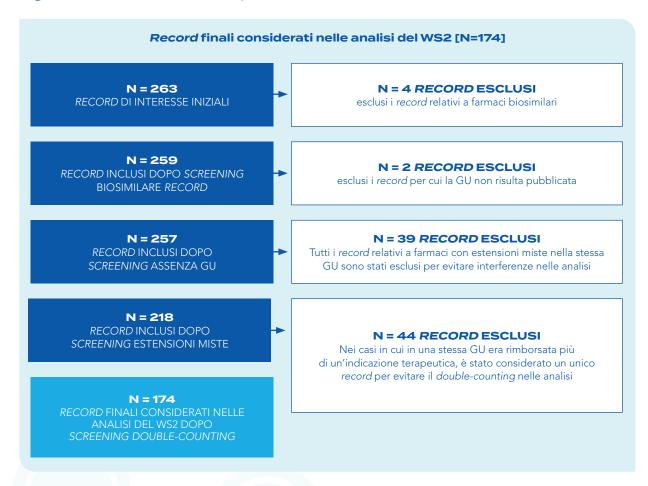
- sono stati esclusi N=4 record relativi a farmaci biosimilari;
- sono stati esclusi N=2 record per cui la GU non risulta pubblicata;
- sono stati esclusi N=39 record relativi a farmaci con estensioni miste nella stessa GU;
- sono stati esclusi N=44 record, ovvero nei casi in cui in una stessa GU era rimborsata più di un'indicazione terapeutica della stessa categoria, è stato considerato un unico record per evitare il double-counting nelle analisi.

In particolare, gli N=39 record eliminati, costituiti da diverse estensioni miste nella stessa GU, riguardano estensioni di indicazione di soli 4 farmaci che hanno subito multiple estensioni di indicazione nel periodo considerato. In più, queste estensioni multiple, approvate con la pubblicazione della medesima GU, appartengono a diverse tipologie di estensione (da raro a raro, da non raro a raro, da raro a non raro, da non raro a non raro) non consentendo una effettiva e veritiera classificazione del singolo record. Per evitare di generare ulteriori bias all'interno dell'analisi, è stato preferito non includere tali record.

Quindi, la dimensione del campione considerato per il WS2 è di N=174 record, di cui (**Figura 31, Figura 32**):

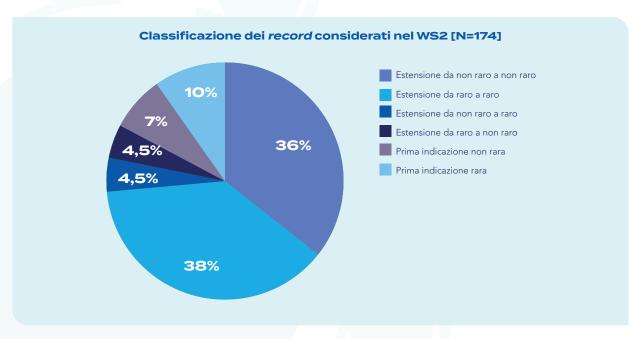
- N=62 record corrispondono ad estensioni da non raro a non raro.
- N=66 record corrispondono ad estensioni da raro a raro.
- N=8 record corrispondono ad estensioni da non raro a raro.
- N=8 record corrispondono ad estensioni da raro a non raro.
- N=13 record corrispondono a prime indicazioni non rare.
- N=17 record corrispondono a prime indicazioni rare.

Figura 31 • Record considerati per le analisi del WS2



WS: Workstream; GU: Gazzetta Ufficiale

Figura 32 • Classificazione dei record considerati nel WS2



WS: Workstream

Per le analisi del WS2, i *record* relativi a prime indicazioni sono stati esclusi, poiché non pertinenti con gli obiettivi delle *research question*. Sono stati invece considerati i *record* relativi ad estensioni da non raro a non raro e sono stati utilizzati come riferimento per un confronto con le altre categorie analizzate (estensione da raro a raro, estensione da raro a non raro, estensione da non raro a raro).

Risultati tempistiche

Nella **Tabella 11** sono riportati i risultati delle tempistiche analizzate.

Le medie e le mediane delle tempistiche risultano essere abbastanza sovrapponibili per tutti i periodi analizzati. Le variazioni minori sono state riscontrate per il Periodo 3 (**Tabella 11**).

Per ogni periodo analizzato, si registrano dei tempi più lunghi per la categoria dell'estensione da raro a non raro, sebbene questi risultati si riferiscano a un numero estremamente limitato di record [N=7].

Complessivamente, i risultati delle fasi intermedie del processo di rimborso rispecchiano i tempi dell'intero processo di rimborsabilità (**Tabella 11**).

Infine, per ciascun periodo analizzato (sia le fasi intermedie che l'intero processo di rimborsabilità), è emerso che le differenze nelle mediane per tipologia di estensione d'indicazione non sono statisticamente significative.

Tabella 11 • Tempistiche autorizzative

		Intera procedura (sottomissione – GU)	Periodo 1 (sottomissione – esito CTS)	Periodo 2 (esito CTS – esito CPR)	Periodo 3 (esito CPR – GU)
	N	124	123	132	132
Tutti i record	Mediana (giorni)	420	149	171	78
	Media (giorni)	461	191	191	87
Total T	Massimo (giorni)	1.059	929	685	418
	Minimo (giorni)	147	33	10	16
u .	N	55	54	56	57
da no raro	Mediana (giorni)	412	140	159	73
Estensione da non raro a non raro	Media (giorni)	465	185	187	89
tensi	Massimo (giorni)	1.059	929	685	418
<u>й</u> –	Minimo (giorni)	220	35	12	16
uo	N	7	7	7	7
da no aro	Mediana (giorni)	382	129	192	74
ensione da raro a raro	Media (giorni)	382	135	161	86
Estensione da non raro a raro	Massimo (giorni)	467	189	226	132
Es	Minimo (giorni)	280	106	40	51
e O	N	7	7	8	7
da raro a aro	Mediana (giorni)	469	159	242	82
	Media (giorni)	477	187	210	87
Estensione non r	Massimo (giorni)	667	384	308	148
Est	Minimo (giorni)	293	46	10	51
2	N	55	55	61	61
Estensione da raro a raro	Mediana (giorni)	437	162	178	82
ione d a raro	Media (giorni)	465	205	196	85
tensi	Massimo (giorni)	879	709	496	171
Es	Minimo (giorni)	147	33	14	30
p-value	*	NS	NS	NS	NS

GU: Gazzetta Ufficiale; **CTS:** Commissione Tecnico Scientifica; **CPR:** Comitato Prezzi e Rimborso; **NS:** Non Significativo. *Differenze nelle mediane testate mediate test Kruskal-Wallis.

Risultati variazione dei prezzi pre e post-estensione

Nella **Tabella 12** sono riportati i risultati dell'analisi sulla *proxy* della variazione del prezzo massimo di cessione al SSN, per cui sono stati considerati anche i farmaci valutati da CTS+CPR+CSE.

I N=9 dei 174 record sono stati esclusi dall'analisi a causa della mancanza di dati necessari per una valutazione completa. Inoltre, per N=35 record, la variazione del prezzo risulta pari a 0. La maggior parte di questi ultimi riguarda indicazioni pediatriche o indicazioni oncologiche, che sono successive a precedenti indicazioni oncologiche. Pertanto, queste estensioni di indicazione si verificano all'interno della stessa area terapeutica, suggerendo una continuità nel trattamento e nella gestione dei pazienti all'interno di queste categorie specifiche. Questo potrebbe spiegare la mancanza di variazione del prezzo.

Per le estensioni di indicazione, è stata calcolata la *proxy* della variazione mediana del prezzo massimo di cessione al SSN compresa tra il -7% e il -10%. Le diverse categorie di estensione di indicazione hanno mostrato risultati omogenei, ad eccezione dell'estensione da raro a raro, caratterizzata da un minimo della variazione del prezzo di cessione più elevato rispetto alle altre categorie. Tuttavia, questa categoria di estensione è associata al valore mediano minimo della variazione del prezzo di cessione, sebbene le differenze siano molto esigue.

Infine, le differenze nelle *proxy* variazioni del prezzo massimo di cessione, per tipologia di estensione d'indicazione, non sono risultate statisticamente significative.

Tabella 12 · Proxy della variazione del prezzo massimo di cessione SSN

	Tutti i record	Estensione da non raro a non raro	Estensione da non raro a raro	Estensione da raro a non raro	Estensione da raro a raro
N	135	59	8	6	62
Mediana (%)	-9%	-10%	-8%	-9%	-7%
Media (%)	-11%	-11%	-11%	-12%	-12%
Massimo (%)	-42%	-30%	-30%	-33%	-42%
Minimo (%)	0%	0%	0%	0%	0%
p-value	NS	NS	NS	NS	NS

SSN: Servizio Sanitario Nazionale; **NS:** Non Significativo.

^{*}Differenze nelle mediane testate mediate test Kruskal-Wallis.

6.4 • CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Conclusioni tempistiche

L'analisi del DB (N=174), relativamente al periodo ottobre 2018 – dicembre 2024 indica che i passaggi di categoria di estensione (da non raro a raro e da raro a non raro) rappresentano quasi un'eccezione (N=16 casi), mentre la maggioranza dei casi è rappresentata da estensione di indicazione all'interno della stessa tipologia (N=128 casi).

Per tutte le tipologie di estensione di indicazione, i tempi mediani sono sostanzialmente sovrapponibili sia per il numero totale di giorni dall'inizio della procedura al rilascio della GU, sia considerando i tempi scorporati come da protocollo di studio. Questi dati suggeriscono che, sebbene le condizioni ambientali entro cui avviene la negoziazione di un'estensione di indicazione possano variare in base alla strategia negoziale dell'azienda e dell'agenzia regolatoria, nonché allo stato della prima indicazione e dell'estensione, i tempi mediani totali non differiscono significativamente.

Inoltre, confrontando i risultati di questa indagine con i tempi negoziali delle prime indicazioni, si può concludere che gli *iter* negoziali sono sostanzialmente sovrapponibili. Pertanto, il fatto che si stia negoziando la prima indicazione o un'estensione, e che il farmaco sia indicato per una malattia rara o non rara, ha poca influenza sui tempi.

I dati a disposizione sembrerebbero indicare che nel caso in cui l'estensione di indicazione riguardi il passaggio da una precedente indicazione non rara a una indicazione rara, il tempo mediano relativo all'intera procedura di rimborsabilità di 382 giorni (min 280 - max 467) sia inferiore al tempo mediano di 412-469 giorni degli altri casi. In realtà, questa differenza riguarda solo N=7 record, di cui N=5 corrispondono a farmaci rimborsati nell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti non responsivi a farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), dopo una prima indicazione di rimborso nella psoriasi a placche.

Guardando al futuro e alla nuova struttura di AIFA, può essere interessante considerare che, nell'era delle due commissioni (CTS-CPR), il tempo dall'apertura CTS al raggiungimento dell'accordo negoziale in CPR rappresentava circa il 50% dell'intero processo. È ragionevole aspettarsi che la nuova struttura AIFA, con la CSE come unico organismo di valutazione, possa ridurre significativamente i tempi di accesso.

Conclusioni variazione dei prezzi pre e post-estensione

La modalità blended attualmente adottata dall'Agenzia Regolatoria per determinare il prezzo di un farmaco in caso di estensione di indicazione implica che ogni negoziazione sia influenzata, oltre che dal valore terapeutico, dai comparatori, dalla popolazione eleggibile, anche dal fatturato della prima indicazione e dal fatturato previsto per la nuova indicazione. Queste informazioni non sono disponibili agli estensori del presente report.

La metodologia utilizzata consente di rilevare le modifiche del prezzo di cessione al SSN nell'ambito delle procedure di acquisto a livello regionale a seguito del rimborso delle estensioni di

indicazione. Tale metodologia può essere considerata, con le dovute cautele, una *proxy* delle variazioni del prezzo massimo di cessione al SSN intervenute a seguito del rimborso di un'estensione di indicazione, ma non fornisce alcuna informazione sull'eventuale sconto negoziato per la singola indicazione oggetto della negoziazione.

È evidente, pertanto, che le mediane della variazione del prezzo di cessione mostrate nel rapporto rappresentano un dato meramente descrittivo, che in nessun modo può essere considerato un target negoziale. Il report mostra che le mediane della variazione del prezzo di cessione sono abbastanza sovrapponibili in tutte le categorie considerate, così come i valori minimi e massimi.

È interessante notare che, contrariamente a quanto si potrebbe pensare, non sempre un'estensione di indicazione porta a una rinegoziazione al ribasso del prezzo massimo di cessione. Infatti, in circa il 20% dei casi, il rimborso di un'estensione di indicazione non sembra essersi tradotto in una modifica del prezzo di cessione. Le ragioni di questa «non variazione del prezzo» non sono recuperabili dai dati a nostra disposizione, anche se si può ipotizzare che fattori come letà pediatrica, l'ultra-rarità, l'indicazione oncologica o bindividuazione di certi comparatori possano favorire il mantenimento del prezzo.

In ultima analisi, appare evidente che ogni negoziazione fa storia a sé e che è sostanzialmente impossibile identificare dei *trend* che, anche se presenti, verrebbero mascherati dalla metodologia *blended*. Una diversa metodologia, come l'attribuzione di un prezzo per indicazione, renderebbe la valutazione più trasparente, potrebbe riflettere in modo più preciso il valore del farmaco sulla specifica sottopopolazione e sarebbe più informativa per le aziende che richiedono il rimborso per farmaci con le stesse indicazioni o con caratteristiche similari, stimolando anche la concorrenza.

Conclusioni generali

I risultati del presente *report* mostrano dei *trend* e delle variazioni tra le diverse tipologie di estensioni, sia in termini di tempistiche necessarie per completare le procedure, sia in termini di *proxy* delle variazioni del prezzo di cessione al SSN. Tuttavia, queste differenze non risultano essere statisticamente significative tra i vari gruppi analizzati. Questo significa che, nonostante si possano osservare alcune tendenze e variazioni, non ci sono prove sufficienti per affermare che esistano differenze rilevanti tra i gruppi.

In sintesi, sia i tempi di negoziazione che le *proxy* delle variazioni del prezzo di cessione mostrano una certa uniformità, suggerendo che le procedure di estensione di indicazione seguono un *iter* simile indipendentemente dalla tipologia di estensione o dalle condizioni specifiche di ciascun caso.

Nonostante i risultati ottenuti forniscano una panoramica utile sui tempi e le variazioni di prezzo legate alle estensioni di indicazione, è importante considerare alcune limitazioni dell'analisi. La dimensione del campione potrebbe non essere sufficientemente rappresentativa per trarre conclusioni definitive, soprattutto per sottogruppi specifici come i passaggi di categoria di estensione. Inoltre, le condizioni ambientali e le strategie negoziali possono variare significa-

EXPLORARE 3.0

tivamente tra le diverse aziende e agenzie regolatorie, influenzando i tempi e i risultati delle negoziazioni, e questa variabilità non è completamente catturata dall'analisi. Le variazioni del prezzo di cessione al SSN rilevate nell'ambito delle procedure di acquisto a livello regionale sono utilizzate come proxy delle variazioni del prezzo massimo di cessione, ma questa proxy potrebbe non riflettere accuratamente le reali variazioni di prezzo negoziate per le singole indicazioni. Inoltre, le differenze osservate tra i vari gruppi analizzati non risultano essere statisticamente significative, implicando che le tendenze e le variazioni rilevate potrebbero non essere generalizzabili a un contesto più ampio. Infine, alcuni fattori, come l'età pediatrica, l'ultra-rarità, l'indicazione oncologica o l'individuazione di certi comparatori, potrebbero influenzare i risultati delle negoziazioni e meriterebbero un approfondimento più dettagliato nell'analisi. Queste limitazioni devono essere tenute in considerazione quando si interpretano i risultati del report e si formulano raccomandazioni basate su di essi.

AGGIORNAMENTO
DEL MODELLO
PREDITTIVO A TRE ANNI
DELL'IMPATTO DELLA
SPESA FARMACEUTICA
PUBBLICA PER I
FARMACI PER
MALATTIE RARE



7 • AGGIORNAMENTO DEL MODELLO PREDITTIVO A TRE ANNI DELL'IMPATTO DELLA SPESA FARMACEU-TICA PUBBLICA PER I FARMACI PER MALATTIE RARE

7.1 · BACKGROUND E OBIETTIVI

Il tema della sostenibilità della spesa per i farmaci per le malattie rare è ampiamente discusso a livello nazionale ed internazionale. In Italia, dove i trattamenti sono rimborsati dal SSN e rappresentano un costo rilevante per la spesa pubblica, la sostenibilità del SSN basato su principi universalistici e l'equità di accesso alle cure migliori non possono prescindere da una rigorosa governance dei trattamenti ad alto costo per le malattie rare, soprattutto in un contesto economico caratterizzato da risorse limitate [26].

Dal punto di vista finanziario in Italia si riscontra un aumento importante nella spesa farmaceutica dedicata alle malattie rare con un aumento di spesa e dei consumi sostanziali, tanto che appare evidente che tali farmaci siano tra le categorie a maggior crescita [26, 27].

Se guardiamo poi gli studi sul costo delle malattie rare, un recente lavoro europeo fatto in Germania, Francia e Italia, ha infatti mostrato un costo maggiore per il trattamento delle malattie rare se confrontato con le terapie per malattie ad alta prevalenza. Di contro lo studio ha mostrato come la presenza di una terapia riduce la pressione economica sulle famiglie e il SSN, con un aumento del 28% dell'onere in assenza di una terapia [28].

Detto questo emerge la mancanza di studi dedicati che abbiamo stimato la possibile spesa futura per i farmaci nelle malattie rare in funzione delle prossime commercializzazioni, mancando quindi tutta la parte previsionale indispensabile per una corretta programmazione sanitaria e finanziaria.

La sfida odierna è quindi quella di riuscire a coniugare i successi dell'innovazione terapeutica con la sostenibilità economica, e con la finalità di garantire ai pazienti le migliori cure possibili ^[26]. 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.

Nel precedente *report* di EXPLORARE 2.0 ^[10] si è per la prima volta in Italia, costruito un modello che avesse lo scopo di prevedere la possibile spesa nel nostro Paese dei farmaci in arrivo per le malattie rare che sarebbero stati rimborsati nel triennio 2024-2026. In questo *report*, in continuità con quanto fatto nel precedente lavoro, si presenta, l'aggiornamento del modello di previsione della spesa per il triennio 2025-2027 ^[10].

La complessa sfida proposta in questa sezione del *report* è partita da due domande di ricerca che hanno stimolato il processo metodologico presentato nelle prossime sezioni.

- **1.** Quali e quanti farmaci per malattie rare verranno resi disponibili a livello nazionale nel prossimo triennio (tra il 2025 ed il 2027)?
- **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 dare una risposta a questi quesiti, la presente analisi si è posta quindi due importanti e complessi obiettivi.

- **1.** Analizzare i farmaci per malattie rare attualmente in fase valutativa a livello EMA ed individuare potenziale di approvazione e livello di innovazione nella prospettiva nazionale.
- 2. Aggiornare il modello di previsione della spesa farmaceutica necessaria per sostenere l'arrivo delle nuove terapie tra il 2025 ed il 2027 nella prospettiva del SSN aggiungendo una declinazione degli impatti a livello dei Servizi Sanitari delle Regioni e Provincie Autonome (SSR).

7.1.1 • Materiali e metodi

L'analisi di previsione della spesa farmaceutica è stata sviluppata attraverso un modello in *Microsoft*[®] *Excel*[®]. Ai fini dell'analisi è stato considerato un orizzonte temporale di tre anni (2025-2027) adottando la prospettiva sia del SSN che dei SSR.

La metodologia, le analisi di sensibilità e le diverse fasi del modello sono le medesime adottate nel modello precedentemente pubblicato; vengono qui velocemente ripresi gli *step* 1-4, con le ipotesi di lavoro rimaste invariate rispetto al *report* precedente ^[10].

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

- **1.** Prezzi di cessione al SSN: prezzo di aggiudicazione regionale o prezzo ex-factory in assenza del prezzo da gara.
- **2.** Dosaggio previsto: dosaggio e durata da Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; in assenza di tali informazioni, si è considerata la durata annuale per le terapie croniche e la durata mediana della *Progression Free Survival* (PFS) per le altre.
- **3.** Standardizzazione del *follow-up* di analisi: a) per le patologie il cui trattamento si proietta per più anni, il costo è stato applicato in ogni anno di previsione della spesa fino alla sua durata; b) per le *add-on therapies*, nel costo terapia si considera il costo della combinazione; c) si ipotizza un paziente medio di 70 kg o 1,72 m² per l'adulto, mentre per il pediatrico quanto riportato nello studio clinico.

Step 4 · valutazione degli effetti sul mercato della nuova indicazione

- **1.** Effetto innovazione: per i farmaci in *Fast Track*, in procedure PRIME e/o riconosciuti come farmaci con significativo contributo clinico si considera un costo terapia superiore del 15% (*Range* +10% +20%) rispetto al costo medio dei comparatori con medesima indicazione.
- 2. Effetto concorrenza/erosione prezzo: per i farmaci che non rientrano nella prima categoria e che non sono generici e/o biosimilari si ipotizza una riduzione del -15% (*Range* -20% -10%) rispetto al costo terapia medio dei comparatori.
- **3.** Effetto biosimilare/generico: riduzione di costo terapia medio dell'80% (*Range* -80% -33%), riflettendosi sul 100% dei pazienti trattati.

I criteri adottati nella precedente versione sono riportati per esteso e consultabili nel **capitolo 7** del *report* EXPLORARE 2.0 ^[10]. Di seguito, in questa sezione, sono stati riportati i principali aggiornamenti applicati al modello previsionale.

7.1.2 • Aggiornamento del modello

Rispetto alla precedente versione del modello, sono stati aggiornati: a) i comparatori per le nuove indicazioni in arrivo (eventuali modifiche rispetto alla versione precedente o a nuovi farmaci entrati nel corso del 2024); b) le stime epidemiologiche per le nuove indicazioni; c) i dati di popolazione ISTAT 2024 per tutte le terapie; d) i prezzi di tutti i farmaci di confronto (sia prezzi ex-factory, che prezzi da Gara Regionale). Il modello è stato raffinato a partire dalle stime epidemiologiche, dai fattori correttivi di mercato (probabilità di entrata sul mercato e tassi di trattamento) e dai prezzi e costi aggiornati delle terapie. Per quanto riguarda nello specifico i fattori correttivi associati al concetto di diagnosi ed eleggibilità dei pazienti prevalenti, si sono utilizzati dei valori di base più elevati rispetto alla precedente versione, stimando un maggior numero finale di pazienti in terapia. Per i farmaci già presenti nella passata analisi e non ancora rimborsati, il nuovo modello ha replicato le stesse assumption effettuate nello studio EXPLORA-RE 2.0 [10] con l'unico accorgimento di posticipare di un anno l'effettivo accesso del farmaco che non abbia cambiato il suo status regolatorio al momento della nuova analisi. Si sottolinea che per quanto concerne gli uptake di mercato, questi sono rimasti invariati rispetto a EXPLORARE 2.0, e vengono riportati in **Tabella 13.**

Tabella 13 • Uptake del farmaco per cluster

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

Una volta definito il costo della terapia, basato sui medesimi meccanismi di stima del modello 2.0, il numero dei pazienti trattabili e la velocità di prescrivibilità dei nuovi prodotti, sono state effettuate ulteriori assunzioni sull'anno in cui il nuovo prodotto verrà effettivamente prescritto in Italia. Data l'incertezza sottostante a tali tempistiche, il gruppo di lavoro ha deciso di dare una linea guida standardizzata e semplificata basata sullo *status* regolatorio dei prodotti in analisi (la **Figura 33** illustra l'impianto metodologico e gli *step* seguiti per la previsione di spesa).

- Farmaci 2025: il modello assume che tutti i farmaci indicati per malattia rara che sono stati approvati in EMA alla data di Dicembre 2024 saranno commercializzati all'interno dell'anno solare 2025.
- Farmaci 2026: in questa categoria rientrano tutti i farmaci indicati per malattia rara che sono, a Dicembre 2024, in discussione FDA, classificati come NDA/BLA.
- Farmaci 2027: rientrano in questa classe tutti i farmaci per malattia rara in uno studio di fase III o II/III a Dicembre 2024.

Figura 33 • Step della Ricerca



Si segnala che i farmaci biosimilari/generici sono stati inseriti nell'analisi solo se ricadevano in un'area terapeutica in cui non fossero già presenti biosimilari o generici della stessa molecola e nella medesima indicazione.

Per quanto concerne la stima dei costi terapia, si sottolinea che per i farmaci che non hanno comparatori reali, si è considerato un costo nullo fino all'entrata del nuovo farmaco e una spesa incrementale pura a partire dall'anno di rimborsabilità di quest'ultimo. Nella precedente versione del modello si considerava un costo di terapia fittizio per tutti i farmaci, sulla base del costo medio dell'indicazione, anche quando non erano presenti dei reali comparatori.

Infine, si riporta che nei risultati i farmaci oncologici e oncoematologici, in questa sezione, sono stati tra loro raggruppati, anche per meglio differenziarli dal resto dei farmaci in esame.

7.1.3 • Simulazione della Spesa Regionale

Rispetto alla precedente versione del modello di spesa, in questa edizione si è provato a stimare la ricaduta di questa spesa a livello dei SSR. Tale stima tiene in considerazione la sola distribuzione della popolazione residente tra le Regioni e Province Autonome Italiane e non altri possibili fattori correttivi quali la disponibilità di centri specializzati, la velocità di immissione a livello locale e strumenti organizzativi di supporto all'accesso dei pazienti alle terapie (quali Percorsi diagnostici terapeutici assistenziali - PDTA) ed eventuali fattori sull'epidemiologia regionale specifica come nel caso delle differenze genetiche, come ad esempio per le malattie ematologiche nel Sud Italia e Isole. In **Tabella 14** viene indicata la distribuzione della popolazione nelle singole Regioni e Province Autonome [29], ultimo dato disponibile a Gennaio 2024.

Tabella 14 • Popolazione Residente in Italia e nelle Regioni e Province Autonome (Gennaio 2024)

Regione	Residenti	Share
Italia	58.971.230	100,0%
Abruzzo	1.269.571	2,2%
Basilicata	533.233	0,9%
Calabria	1.838.568	3,1%
Campania	5.593.906	9,5%
Emilia-Romagna	4.451.938	7,5%
Friuli-Venezia Giulia	1.194.616	2,0%
Lazio	5.714.745	9,7%
Liguria	1.509.140	2,6%
Lombardia	10.012.054	17,0%
Marche	1.482.746	2,5%
Molise	289.224	0,5%
PA Bolzano	433.081	0,7%
PA Trento	649.621	1,1%
Piemonte	4.251.623	7,2%
Puglia	3.890.661	6,6%
Sardegna	1.570.453	2,7%
Sicilia	4.797.359	8,1%
Toscana	3.660.530	6,2%
Umbria	853.068	1,4%
Valle d'Aosta	122.877	0,2%
Veneto	4.852.216	8,2%
PA · Provincia Autonoma		

7.2 • RISULTATI

7.2.1 • Impatto di spesa

L'analisi per la stima della spesa farmaceutica ha considerato 137 farmaci in arrivo e verosimilmente rimborsati nel triennio 2025-2027, di cui 68 nuovi, per un totale di 74 indicazioni, di cui 27 nuove indicazioni, non presenti nell'analisi precedente. Le aree terapeutiche con maggior prevalenza sono l'area oncologica/oncoematologia, ematologica e metabolica e il maggior numero di farmaci è atteso nel corso del 2025 (**Tabella 15**). Nell'analisi si rileva che nel corso dei prossimi 3 anni, solo circa il 17% apporta un livello rilevante di innovazione (24 su 137), a fronte di un solo nuovo farmaco (in un'indicazione dove non ne sono presenti altri) biosimilare/generico (**Figura 34**).

Tabella 15 • Distribuzione delle molecole per anno di commercializzazione in Italia

Area terapeutica	2025	2026	2027	Totale
Autoimmune/immunologia	6	9	1	16
Cardiovascolare	2	2		4
Dermatologia			1	1
Endocrinologia	4	4		8
Ematologia	9	5	18	32
Gastroenterologia*		1		1
Malattie infettive	1			1
Disordini metabolici	8	10		18
Neurologia	4	3	1	8
Oncologia/Onco-Ematologia	24	19		43
Malattie renali	3			3
Pneumologia		1	1	2
Totale	61	54	22	137

^{*}Malattie intestinali non infiammatorie.

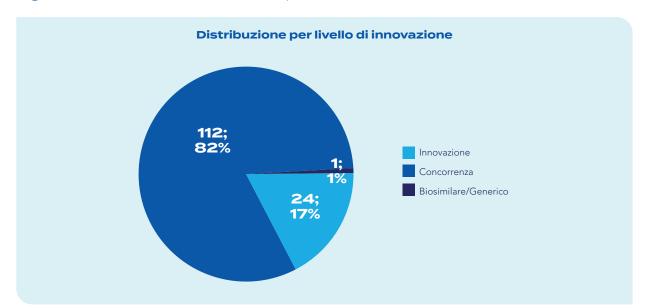


Figura 34 • Distribuzione dei farmaci per livello innovazione – Italia 2025 - 2027

Per i 137 farmaci in arrivo (su 74 indicazioni) sono stati individuati 174 comparatori attualmente disponibili. Nel modello si considera un totale di 83.921 pazienti trattati per il totale dei farmaci in esame, con un costo medio terapia nel periodo 2024-2027 compreso tra circa € 25 e € 27 mila. I dati mostrano rispetto all'anno precedente un aumento importante dei pazienti trattati (circa 40 mila per anno), con al contempo una decrescita del costo medio terapia, che nella precedente analisi si attestava tra o € 54 e € 55 mila per il totale dei farmaci nelle malattie rare e tra i € 45 e i € 46 mila per i soli orfani. Queste differenze sono dovute, come anticipato in precedenza, dal raffinamento delle stime epidemiologiche e dei fattori correttivi da una parte e alla diversa distribuzione delle indicazioni rispetto alla precedente analisi. L'aggiornamento ha modificato la struttura di costo delle indicazioni facendo uscire dal modello indicazioni ad alto costo a favore di indicazioni dai comparatori con costi farmaceutici di minore entità; 33 delle 54 indicazioni attese nel corso del 2024 dal modello di EXPLORARE 2.0 [10] non fanno più parte della simulazione attuale e in aggiunta ad oggi 25 delle 74 indicazioni previste presentano un costo contenuto.

Complessivamente i dati del modello hanno stimato per il 2024 (anno di partenza) che la spesa totale associata ai farmaci per malattie rare (n=137), considerando il numero di prevalenti e i prezzi gara, è risultata pari a \in 2.079.323.090 con un costo medio per paziente trattato pari a \in 24.777. L'ingresso nel mercato dei nuovi farmaci genererebbe una spesa farmaceutica pari a \in 2.118.425.553 (nel 2025), \in 2.161.599.253 (nel 2026) e \in 2.226.926.893 (nel 2027) e un costo medio per paziente trattato di \in 25.243, \in 25.757, \in 26.536, rispettivamente nel 2025, 2026 e 2027. L'aumento di spesa nei vari anni dell'orizzonte temporale rispetto al 2024, invece, è risultato pari a +1,9%, +4,0%, +7,1%, rispettivamente nel 2025, 2026 e 2027 (**Figura 35**).

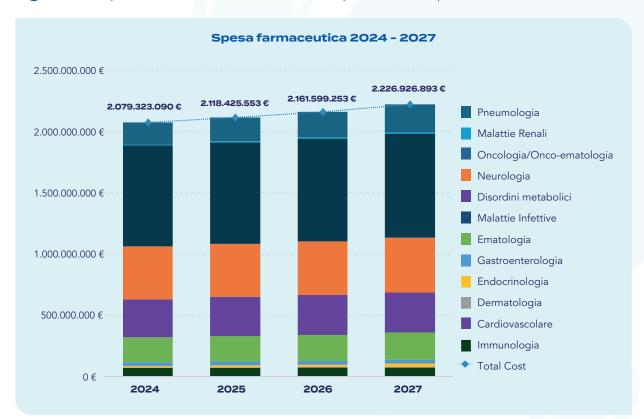


Figura 35 • Spesa farmaceutica 2024-2027 per i farmaci per malattie rare (n = 137)

Nel solo sottogruppo di farmaci con designazione orfana (n=115), e assumendo un numero costante di pazienti prevalenti trattati pari a 83.921 per ciascuno dei tre anni considerati, la spesa farmaceutica per il 2024 – nello scenario con prezzi da gara – è risultata pari a € 1.928.862.888, corrispondente a un costo medio per paziente trattato di € 22.984.

Si evidenzia come il costo medio per paziente risulti più contenuto per i farmaci orfani, principalmente per effetto di due dinamiche: l'erosione dei prezzi e l'ingresso sul mercato di equivalenti biosimilari o generici. Tale impatto è maggiormente marcato in questo sottogruppo, poiché l'unico biosimilare/generico incluso nel periodo di analisi è, allo stesso tempo, un farmaco orfano indicato per una malattia rara. In un campione numericamente più ristretto, l'effetto di riduzione dei costi si concentra su una quota più limitata di terapie, amplificandone il peso relativo sul costo medio. Anche in questo caso, l'ingresso nel mercato dei nuovi farmaci orfani genererebbe una spesa farmaceutica di circa € 1.950.689.941 (nel 2025), € 1.971.868.482 (nel 2026) e € 1.999.358.887 (nel 2027) e un costo medio per paziente trattato pari a € 23.244, € 23.497 e € 23.824, rispettivamente nel 2025, 2026 e 2027. L'aumento di spesa nei vari anni dell'orizzonte temporale rispetto al 2024, invece, è risultato pari a +1,1%, +2,2% e +3,7%, rispettivamente nel 2025, 2026 e 2027 (**Figura 36**).

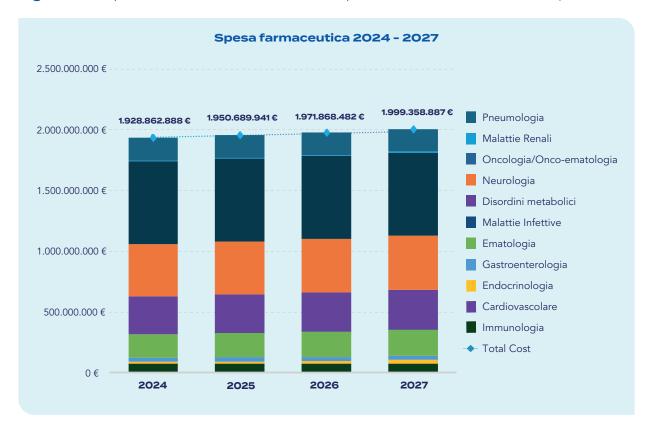


Figura 36 • Spesa farmaceutica 2024-2027 per i soli farmaci orfani (n=115)

Si evidenzia che in entrambi i gruppi l'area oncologica (solida e liquida) e quella neurologica rappresentano le due maggiori aree di spesa. Se si considerano tutti farmaci per le malattie rare la prima rappresenta il 39,6% della spesa farmaceutica e la seconda il 20,9%, mentre se si considerano i soli farmaci orfani, queste rappresentano rispettivamente il 35,3% e il 22,5% della spesa farmaceutica. Si segnala che la dermatologia è l'unica area che non ha farmaci orfani e quindi non viene riportata nei grafici e nelle tabelle associate.

Nella **Tabella 16** e **Tabella 17** si riportano invece la variazione percentuale della spesa verso l'anno precedente, per ogni area terapeutica, mostrando anche la sotto-analisi per i farmaci orfani. Si segnala che laddove non era presente una spesa per i farmaci nel 2024, si è considerato un incremento del 100% nel 2025. All'interno del gruppo dei farmaci delle malattie rare, le malattie infettive e la dermatologia sono le aree che presentano il maggior incremento di spesa percentuale rispetto al 2024, mentre la gastroenterologia e l'immunologia sono quelle con la variazione minore (la prima è l'unica area per cui si stima un possibile risparmio rispetto agli anni precedenti). Per i farmaci orfani il maggior incremento si ha sempre nell'area delle malattie infettive e al secondo posto in endocrinologia, con dei risparmi però sia in gastroenterologia che in immunologia.

Tabella 16 • Impatto di spesa a tre anni, *vs.* 2024, per i farmaci per le malattie rare in funzione dell'area terapeutica

Gruppo	BI 2025	BI 2026	BI 2027
Immunologia	0,61%	1,51%	2,50%
Cardiovascolare	29,02%	38,90%	47,51%
Dermatologia	100,00%	169,75%	142,86%
Endocrinologia	31,55%	50,85%	78,48%
Ematologia	3,33%	6,15%	10,12%
Gastroenterologia	-0,30%	-0,71%	-1,19%
Malattie Infettive	100,00%	200,00%	175,00%
Disordini metabolici	2,36%	3,96%	5,64%
Neurologia	0,62%	1,45%	2,24%
Oncologia/Onco-ematologia	0,80%	1,89%	3,10%
Malattie Renali	19,71%	38,90%	68,83%
Pneumologia	5,13%	11,04%	22,28%

^{*}Malattie intestinali non infiammatorie.

BI: Impatto sul Budget.

Tabella 17 • Impatto di spesa a tre anni, vs. 2024, per i farmaci orfani in funzione dell'area terapeutica

Gruppo	BI 2025	BI 2026	BI 2027	
Immunologia	0,09%	0,32%	-0,09%	
Cardiovascolare	29,02%	38,90%	47,51%	
Endocrinologia	31,55%	50,85%	78,48%	
Ematologia	3,18%	5,88%	9,73%	
Gastroenterologia	-0,30%	-0,71%	-1,19%	
Malattie Infettive	100,00%	200,00%	175,00%	
Disordini metabolici	2,45%	4,15%	5,94%	
Neurologia	0,62%	1,45%	2,24%	
Oncologia/Onco-ematologia	0,10%	0,27%	0,43%	
Malattie Renali	9,41%	20,61%	40,32%	
Pneumologia	-0,18%	-0,41%	-0,89%	

^{*}Malattie intestinali non infiammatorie.

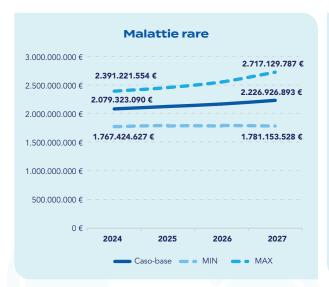
BI: Impatto sul Budget.

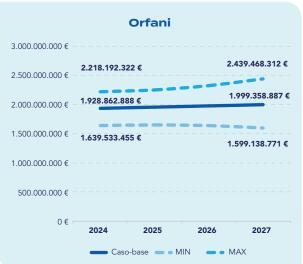
7.2.2 • Analisi di Sensibilità

In considerazione delle assunzioni introdotte nel modello ed alla variabilità dei principali parametri, la **Figura 37** riporta le previsioni di spesa e gli intervalli di confidenza stimati, in funzione dei parametri del modello, a livello nazionale.

La **Figura 37** mostra come, nel caso base (linea continua), la crescita della spesa per i farmaci nelle malattie rare nei 3 anni di analisi potrebbe essere di circa € 148 milioni, mentre per i soli farmaci con designazione orfana questa si attesterebbe sui € 70 milioni il terzo anno.

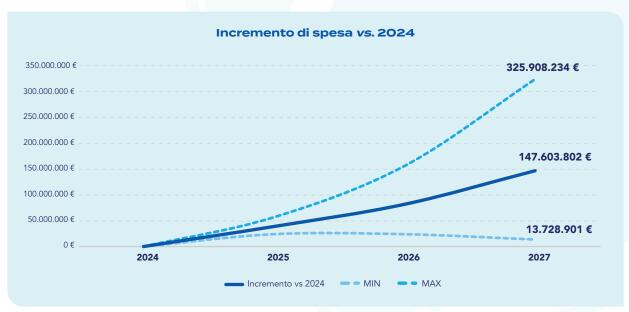
Figura 37 • Analisi di Sensibilità: Stime di spesa farmaceutica in funzione dei prezzi – Italia 2024 – 2027





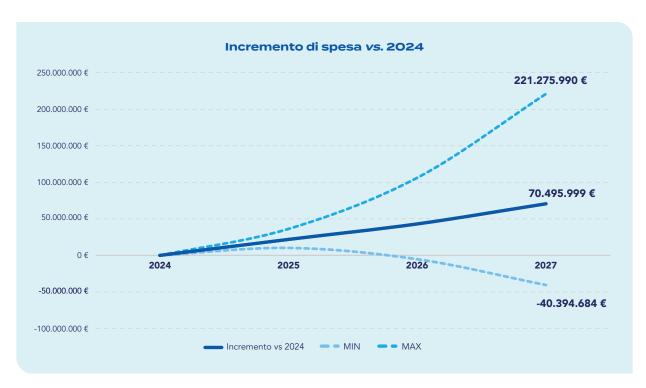
L'analisi di sensibilità, presentata in **Figura 38**, mostra le possibili variazioni di spesa rispetto alle stime per il 2024, rappresentando i diversi possibili effetti sul mercato a seguito dell'entrata delle nuove terapie. Gli effetti sono rappresentati da: a) innovazione; b) concorrenza ed erosione del prezzo quando sono già presenti delle terapie nell'indicazione; c) ingresso di un farmaco biosimilare/generico, laddove non sia già presente. Ipotizzando quindi che l'analisi di stima dei costi al 2024 sia verosimile, e che vengano rispettati i diversi possibili effetti sopracitati, l'ingresso dei farmaci per le malattie rare considerate nella presente analisi potrebbe generare un incremento massimo di circa € 326 milioni in tre anni (+15,7%). Tra gli scenari considerati nell'analisi, si stima anche un incremento minimo di poco meno di € 14 milioni (+0,7%) che considera la somma degli effetti concorrenza e biosimilare/generico che va praticamente a compensare l'effetto innovazione (**Figura 38**). L'analisi genera una forbice molto ampia in funzione della forte incertezza associata alle previsioni a 2 e 3 anni di analisi e di accesso dei farmaci.





La stessa analisi (**Figura 39**) presentata per i farmaci con designazione orfana mostra invece un minor incremento massimo assoluto che si attesta sui € 221 milioni al terzo anno (+11,5%), con un possibile decremento, dovuto all'effetto di erosione e del biosimilare di circa € 40 milioni (-2,1%). Questo incremento è calmierato, rispetto al complesso delle indicazioni in analisi, dalla presenza di un minor numero di indicazioni e dall'introduzione del biosimilare come descritto in precedenza.

Figura 39 • Analisi di Sensibilità: Stime di spesa farmaceutica nei Farmaci Orfani – Italia 2024 – 2027



7.2.3 • Analisi Regionale

La stima sulla spesa farmaceutica e sui possibili fabbisogni regionali, nel 2024 e nel triennio 2025-2027, viene rappresentata in **Tabella 18** e **Figura 40** per quanto riguarda i farmaci nel trattamento di patologie rare e in **Tabella 19** e **Figura 41** per i farmaci orfani. Come descritto in precedenza questa spesa è stata redistribuita esclusivamente sulla base della popolazione residente nelle diverse regioni. Non di meno, e nonostante tutti i limiti possibili, questa stima, prima nel suo genere, indica il possibile valore dell'impegno finanziario che potrebbe essere richiesto alle Regioni e Province Autonome fino al 2027.

Tabella 18 • Spesa Regionale per i farmaci per le malattie rare (n=137)

	Spesa Farmaci per le Malattie Rare (n=137)				
Regione	2024	2025	2026	2027	
Italia	2.079.323.090 €	2.118.425.553 €	2.161.599.253 €	2.226.926.893 €	
Abruzzo	44.765.020 €	45.606.843 €	46.536.315 €	47.942.731 €	
Basilicata	18.801.773 €	19.155.348 €	19.545.735 €	20.136.445 €	
Calabria	64.827.830 €	66.046.942 €	67.392.985 €	69.429.729€	
Campania	197.240.890 €	200.950.080 €	205.045.461 €	211.242.325 €	
Emilia-Romagna	156.975.147 €	159.927.124 €	163.186.453 €	168.118.258 €	
Friuli-Venezia Giulia	42.122.110 €	42.914.232 €	43.788.828 €	45.112.210€	
Lazio	201.501.668 €	205.290.984 €	209.474.832 €	215.805.560 €	
Liguria	53.212.213 €	54.212.889 €	55.317.752 €	56.989.560 €	
Lombardia	353.024.603 €	359.663.365 €	366.993.336 €	378.084.573 €	
Marche	52.281.562 €	53.264.736 €	54.350.276 €	55.992.845 €	
Molise	10.198.026 €	10.389.804 €	10.601.549 €	10.921.948 €	
PA Bolzano	15.270.411 €	15.557.577 €	15.874.641 €	16.354.403 €	
PA Trento	22.905.616 €	23.336.365 €	23.811.962 €	24.531.605 €	
Piemonte	149.912.048 €	152.731.201 €	155.843.877 €	160.553.775 €	
Puglia	137.184.543 €	139.764.351 €	142.612.761 €	146.922.789 €	
Sardegna	55.374.107 €	56.415.438 €	57.565.190 €	59.304.919€	
Sicilia	169.154.677 €	172.335.695 €	175.847.911 €	181.162.370 €	
Toscana	129.070.134 €	131.497.347 €	134.177.275 €	138.232.367 €	
Umbria	30.079.142 €	30.644.792 €	31.269.335 €	32.214.354 €	
Valle d'Aosta	4.332.638 €	4.414.115€	4.504.075 €	4.640.197 €	
Veneto	171.088.932 €	174.306.325 €	177.858.703 €	183.233.931 €	

Figura 40 • Spesa Regionale per i farmaci per le malattie rare (n=137)

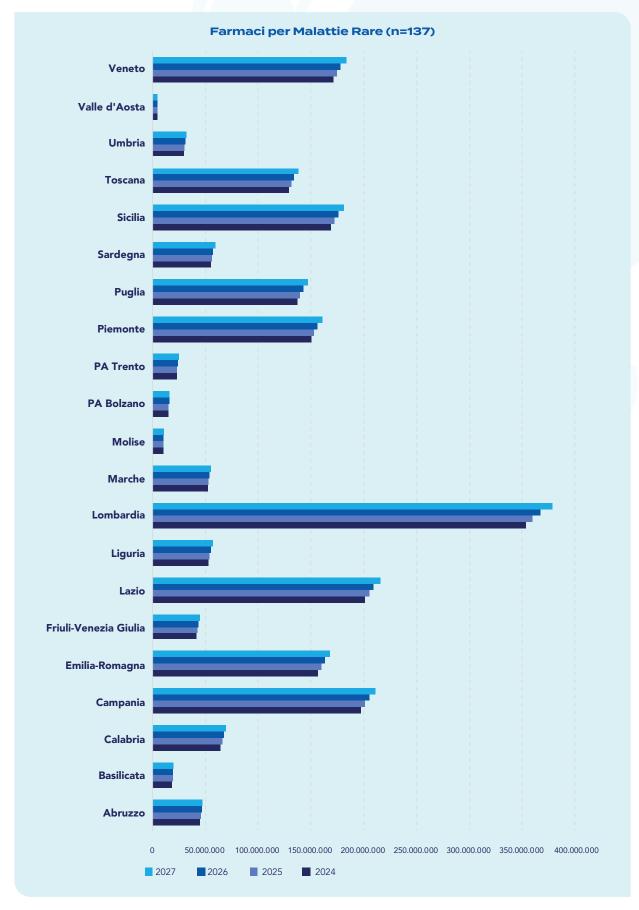
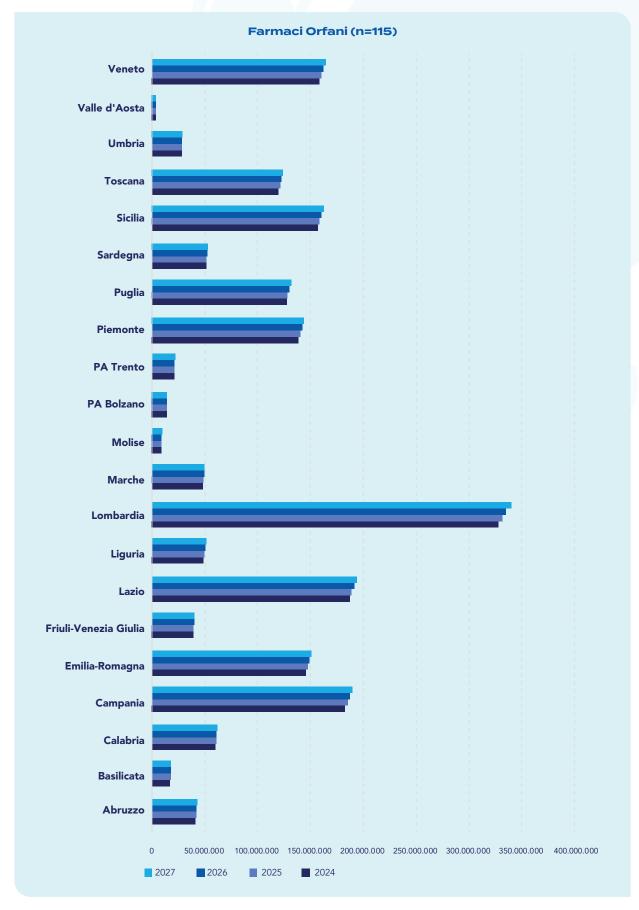


Tabella 19 • Spesa Regionale per i farmaci orfani (n=115)

	Spesa Farmaci per le Malattie Rare (n=137)				
Regione	2024	2025	2026	2027	
Italia	1.928.862.888 €	1.950.689.941 €	1.971.868.482 €	1.999.358.887 €	
Abruzzo	41.525.815 €	41.995.722 €	42.451.667 €	43.043.499 €	
Basilicata	17.441.273 €	17.638.639 €	17.830.141 €	18.078.716€	
Calabria	60.136.877 €	60.817.387 €	61.477.678 €	62.334.757 €	
Campania	182.968.503 €	185.038.979 €	187.047.937 €	189.655.628 €	
Emilia-Romagna	145.616.396 €	147.264.194 €	148.863.034 €	150.938.378 €	
Friuli-Venezia Giulia	39.074.146 €	39.516.310 €	39.945.337 €	40.502.227 €	
Lazio	186.920.971 €	189.036.172€	191.088.528 €	193.752.550 €	
Liguria	49.361.767 €	49.920.346 €	50.462.329 €	51.165.839 €	
Lombardia	327.479.678 €	331.185.445€	334.781.108 €	339.448.391 €	
Marche	48.498.458 €	49.047.268 €	49.579.771 €	50.270.978 €	
Molise	9.460.095 €	9.567.146 €	9.671.016 €	9.805.842 €	
PA Bolzano	14.165.441 €	14.325.737 €	14.481.271 €	14.683.159 €	
PA Trento	21.248.162 €	21.488.606 €	21.721.907 €	22.024.738 €	
Piemonte	139.064.385 €	140.638.040 €	142.164.940 €	144.146.904 €	
Puglia	127.257.844 €	128.697.897 €	130.095.163 €	131.908.859 €	
Sardegna	51.367.226 €	51.948.499 €	52.512.501 €	53.244.593 €	
Sicilia	156.914.613€	158.690.262€	160.413.154 €	162.649.522 €	
Toscana	119.730.595 €	121.085.469 €	122.400.088 €	124.106.504 €	
Umbria	27.902.610 €	28.218.356 €	28.524.721 €	28.922.393 €	
Valle d'Aosta	4.019.127 €	4.064.608 €	4.108.737 €	4.166.018 €	
Veneto	158.708.905 €	160.504.859 €	162.247.452 €	164.509.392 €	

Figura 41 • Spesa Regionale per i farmaci orfani (n=115)



7.3 · CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nel contesto di una discussione approfondita sul possibile impatto economico e *trend* futuri della spesa farmaceutica pubblica per i farmaci per malattie rare nel periodo 2025-2027, questa analisi ha perseguito obiettivi ambiziosi e ha tentato di rispondere a domande di ricerca di rilievo nazionale e regionale. Il modello, infatti, prova a guidare i decisori verso una comprensione delle dinamiche in gioco e degli impatti relativi che ciascuna variabile potrà avere sugli effetti di prezzo e spesa per delle molecole considerate.

L'analisi ha identificato 137 nuovi farmaci in fase di sviluppo e approvazione, destinati a trattare 74 diverse indicazioni di malattie rare. Questi 137 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/onco-ematologico, seguito da aree come neurologia e metabolismo. 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 in tre anni compreso tra un minimo di +€ 14 milioni (+0,7%) e un massimo di circa +€ 326 milioni (+15,7%) rispetto al 2024.

Ovviamente, come in tutti gli approcci modellistici, anche questa analisi ha dei limiti strutturali legati alle reali tempistiche di approvazione a livello nazionale e regionale/locale, all'incertezza associata ai dati epidemiologici e a quelli di trattamento. Inoltre, l'analisi regionale presume una distribuzione dei pazienti basata sulla popolazione residente e, in generale, il modello non tiene in considerazione i possibili effetti indiretti, anche economici, legati all'entrata sul mercato di nuove terapie più efficaci e sicure. La possibilità di considerare non solo la spesa farmaceutica ma l'intero burden economico in termini di costi diretti ed indiretti renderebbe l'analisi sicuramente più completa in una prospettiva economica e sociale complessiva.

Pur nei limiti precedentemente discussi, i dati presentati in EXPLORARE 3.0 rappresentano un unicum nel panorama nazionale e costituiscono uno strumento strategico per la programmazione e la gestione delle risorse da parte del SSN e dei SSR. Essi forniscono agli stakeholder un quadro previsivo articolato in merito all'accesso ai farmaci per malattie rare e al relativo impatto di spesa, con riferimento all'orizzonte temporale considerato nell'analisi.

Rispetto alla precedente edizione, il modello EXPLORARE 3.0 ha ampliato il numero di indicazioni analizzate e previste per il triennio in esame (137 vs. 110 in EXPLORARE 2.0 [10]). Tale incremento è riconducibile, in parte, al rinvio dell'approvazione dei farmaci inizialmente attesi per il 2024, ma ancora in fase di valutazione da parte di AIFA al 31 dicembre 2024.

La spesa complessiva stimata dal nuovo modello si mantiene entro i range di variabilità delineati nella versione precedente, sebbene la distribuzione per indicazione risulti parzialmente modificata, riflettendo l'aggiornamento delle indicazioni terapeutiche incluse. L'impossibilità, in alcuni casi, di accedere ai prezzi di cessione effettivi dei farmaci comparatori potrebbe introdurre un margine di imprecisione nelle stime complessive di spesa.

Tuttavia, il dato relativo all'aumento percentuale della spesa a tre anni — pari al 7,1% nel modello 2024–2027, rispetto all'2,2% stimato nel modello 2023–2026^{10]} — rientra all'interno dei *range* di variabilità considerati tra i due modelli. Inoltre, questa variabilità riflette le differenze strutturali dei campioni analizzati e il diverso approccio associato alle indicazioni in cui non erano presenti dei comparatori attivi.

Tale risultato rafforza ulteriormente la necessità di un costante aggiornamento dei dati e di un progressivo affinamento delle metodologie di calcolo e di stima dei parametri.

In conclusione, alla luce delle limitate — o in alcuni casi assenti — evidenze disponibili a livello nazionale e internazionale, il presente lavoro si configura come un contributo rilevante e innovativo. La stima dei tempi di accesso, della popolazione target e di quella effettivamente in trattamento, nonché l'analisi dei costi dei comparatori e delle possibili nuove terapie, rappresentano elementi fondamentali per supportare una pianificazione informata e sostenibile.

La possibilità di effettuare sotto analisi per indicazioni e raggiungere una maggiore granularità delle assunzioni potrebbe essere un ulteriore sviluppo di questo modello e potrebbe rappresentare un utile strumento di previsione e programmazione sanitaria sia a livello nazionale che regionale.

Questo strumento si dimostra particolarmente utile non solo a livello nazionale, ma anche per la programmazione regionale da parte dei SSR, offrendo una base solida per l'anticipazione di *trend* evolutivi e potenziali variazioni nella spesa farmaceutica legata alle malattie rare.

CONCLUSIONI e PROSPETTIVE



8 • CONCLUSIONI e PROSPETTIVE

Nell'ultimo decennio si è assistito ad uno straordinario sforzo per trovare soluzioni terapeutiche per un numero crescente di malattie rare che fino ad oggi non hanno avuto una terapia adeguata. Lo testimonia il crescente numero di farmaci che ha raggiunto il mercato e la previsione che nei prossimo 2/3 anni circa 140 nuovi farmaci per oltre 70 malattie rare verranno approvati dalle agenzie regolatorie.

I pazienti, le loro famiglie e la società tutta possono guardare con fiducia a questo eccezionale sforzo della ricerca e degli enti regolatori che, in una auspicabile condivisione di intenti, stanno lavorando per offrire una speranza concreta.

Certamente lo sviluppo, la valutazione e la messa a disposizione dei farmaci per le malattie rare, nonché la disponibilità delle risorse economiche necessarie, sollevano una serie di punti che vanno riconosciuti e per cui va trovata una soluzione.

Le varie edizioni del progetto EXPLORARE hanno identificato e discusso i diversi elementi critici e per alcuni di questi sono state proposte soluzioni pragmatiche e di immediata implementazione. In aggiunta, e per la prima volta, al tradizionale esercizio di *Horizon Scanning* si è affiancata la previsione delle risorse economiche che saranno necessarie per rendere disponibili i farmaci in arrivo.

Rimangono certamente ancora molti punti aperti che meritano un approfondimento e possibili soluzioni e, tra questi, l'early access, i criteri di innovatività e l'accesso al fondo dei farmaci innovativi, i tumori rari e le politiche di accesso regionale.

Si delineano già quindi diversi nuovi spunti di approfondimento per la prossima edizione del progetto EXPLORARE che, fedele alla missione che si è dato, continuerà a rappresentare un punto di incontro tra imprese, soggetti istituzionali, società scientifiche e pazienti.

BIBLIOGRAFIA



9 • BIBLIOGRAFIA

- 1. Marcellusi, A., et al., Time to market access in Italia: durata del processo di P&R per i farmaci per le malattie rare. Glob Reg Health Technol Assess, 2023. 10: p. 79-88.
- 2. Lidonnici, D., et al., Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: Analisi delle tempistiche di valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Global & Regional Health Technology Assessment, 2018. 2018: p. 2284240318792449.
- **3.** Raimondo, P., et al., [The AIFA time-to-reimbursement: a comparison between the last two committees from 2015 to 2020]. Glob Reg Health Technol Assess, 2020. 7: p. 109-114.
- **4.** Pharmalex, ISPOR Italy Rome Chapter; ExploRare Rare disease deep dive & proposals.2023. Disponibile online: https://www.explorare-rare.it/report/ (Ultimo accesso Apr 2025).
- **5.** Orphanet_Report_Series, Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. 2021. Disponibile online https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf (Ultimo accesso Dic 2024).
- **6.** EMA. European Medicines Agency. Official website of the European Union. Human Medicines search https://www.ema.europa.eu/en/medicines (Ultimo accesso Dic 2024).
- **7.** GU. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana. https://www.gazzettaufficiale.it/ricerca/atto/serie_generale/originario?reset=true&normativi=false (Ultimo Accesso 2024).
- **8.** 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.
- **9.** Vignali, V., et al., Health horizons: Future trends and technologies from the European Medicines Agency's horizon scanning collaborations. Front Med (Lausanne), 2022. 9: p. 1064003.
- **10.** Pharmalex, ISPOR Italy Rome Chapter; ExploRare Rare disease deep dive & proposals. 2024. Disponibile online https://www.explorare-rare.it/report/ (Ultimo accesso Apr 2025).
- **11.** EMA, The centralised procedure at EMA. Disponibile al https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf. (Ultimo accesso Mar 2024).
- **12.** Mishra, S. and M.P. Venkatesh, Rare disease clinical trials in the European Union: navigating regulatory and clinical challenges. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2024. 19(1): p. 285.
- **13.** Berdud, M., M. Drummond, and A. Towse, Establishing a reasonable price for an orphan drug. Cost Eff Resour Alloc, 2020. 18: p. 31.
- **14.** FDA, Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. Disponibile online: https://www.fda.gov/media/77832/download (Ultimo accesso Dic 2025).
- **15.** EMA, CHMP. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Healthrelated Quality of Life (hrql) measures in the evaluation of medicinal products. Disponibile online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-guality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf (Ultimo accesso Apr 2025).
- **16.** Slade, A., et al., Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. Orphanet J Rare Dis, 2018. 13(1): p. 61.
- **17.** Whittal, A., M. Meregaglia, and E. Nicod, The Use of Patient-Reported Outcome Measures in Rare Diseases and Implications for Health Technology Assessment. Patient, 2021. 14(5): p. 485-503.
- **18.** Jommi, C.M., M. Novaro, R., Ruolo dei Patient-Reported Outcome e Patient-Reported Experience nell'accesso dei farmaci al mercato. Rapporto finale di ricerca. 2024. Dipartimento di Scienze del Farmaco. Università del Piemonte Orientale. Disponibile online: https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1739188011.pdf (Ultimo accesso Apr 2025).

EXPLORARE 3.0

- **19.** Lambert, J., et al., Enriching single-arm clinical trials with external controls: possibilities and pitfalls. Blood Adv, 2023. 7(19): p. 5680-5690.
- 20. D'Agostino, R.B., Sr., The delayed-start study design. N Engl J Med, 2009. 361(13): p. 1304-6.
- **21.** Preckler, V. and J. Espín, The Role of Indication-Based Pricing in Future Pricing and Reimbursement Policies: A Systematic Review. Value Health, 2022. 25(4): p. 666-675.
- **22.** Fondazione_ReS, Estensione delle indicazioni dei farmaci e PDTA, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore", 2022.
- **23.** Rossini, E.E., et al., From Indication-Based Pricing to Blended Approach: Evidence on the Price and Reimbursement Negotiation in Italy. Pharmacoecon Open, 2024. 8(2): p. 251-261.
- **24.** Farmadati. Compendio Farmaceutico. Farmadati. Disponibile online: https://gallery.farmadati.it/ Home.aspx (Ultimo accesso Dic 2024).
- **25.** Farmadati. Prezzi di aggiudicazione Regionale. Farmagare. Disponibile online: https://farmagare.farmadati.it/ (Ultimo accesso Dic 2024).
- **26.** Baldovino, S.C., P. Daina, E., Sostenibilità dei trattamenti per le malattie rare. La Rivista Italiana delle Malattie Rare. N.1 2024. Disponibile online: https://www.malattierare.eu/pages/rivista/Sostenibilit-dei-trattamenti-per-le-malattie-rare-idA246 (Ultimo accesso Feb 2025).
- **27.** Coletto, L., Farmaci "orfani" e malattie "rare". Corti Supreme e Salute. 2024. 2:835-39. Disponibile online: https://www.cortisupremeesalute.it/wp-content/uploads/2024/09/54195-interno.pdf (Ultimo accesso Feb 2025).
- 28. Andreu, P.A., NJ. Piccinini, E. Chiesi, G. Cioffi, G., Rare disease burden of care and the economic impact on citizens in Germany, France and Italy. 2023, Disponibile online: https://www.chiesi.com/img/CGRD%20Rare%20Disease%20Burden%20DE%20FR%20IT_final.wodc.pdf (Ultimo accesso Feb 2025).
- **29.** ISTAT, Popolazione Residente. 2024. Disponibile online: https://demo.istat.it/ (Ultimo accesso Mar 2025).

REPORT DI PROGETTO

7	



