

Il Comparatore per farmaci orfani, limiti e diritto alla miglior cura

Libro bianco

Dalla scoperta di una molecola al trattamento del paziente con una malattia rara: gli incentivi della Ricerca e Sviluppo nella Normativa Europea e alcune criticità nella rimborsabilità in Italia.



In Collaborazione con



In Media Partnership



Con il contributo non condizionante di



Dalla scoperta di una molecola al trattamento del paziente con una malattia rara: gli incentivi della Ricerca e Sviluppo nella Normativa Europea e alcune criticità nella rimborsabilità in Italia.

Abstract

L'Unione Europea considera rare le malattie che non colpiscono più di 5 persone su 10000. I medicinali sviluppati per il trattamento di tali malattie, denominati "orfani", sono fondamentali per migliorare ed estendere l'aspettativa di vita in caso di malattie severe e offrire un'opzione di trattamento specifica per patologie che spesso non hanno alternative terapeutiche. Nonostante la presenza di incentivi, esplicitati nelle Normative Europee, che favoriscono la promozione e sviluppo di questi farmaci, in Italia, si evidenziano alcune criticità durante i processi di negoziazione prezzo e rimborso.

L'obiettivo di questo lavoro è evidenziare le problematiche e le difficoltà legate ai farmaci orfani durante i processi di negoziazione, in particolare riguardo all'utilizzo dei comparatori durante la negoziazione di prezzo e rimborso in Italia.

Rarelab e **Pharma Value** hanno avviato una campagna informativa per individuare le difficoltà legate alla valutazione dei farmaci orfani in Italia, con particolare attenzione al processo di determinazione del prezzo e il rimborso da parte dell'AIFA. Attraverso un questionario, è stato delineato un profilo di farmaco orfano, evidenziandone le dinamiche della procedura regolatoria e le problematiche ad essa associate. Sono stati identificati due distinti gruppi di farmaci basati sulla durata della procedura di prezzo e rimborso: un gruppo di farmaci con tempi di procedura superiori alla media di 440 giorni riportata da AIFA, e un gruppo con tempi di procedura inferiori alla media. Successivamente, un'analisi approfondita di questi gruppi ha esplorato le differenze in termini di innovatività, studi di fase III e la presenza dei comparatori. In particolare, il ruolo dei comparatori emerge come cruciale nella fase di negoziazione. Essi sono essenziali per stabilire il valore terapeutico aggiunto del nuovo farmaco e il prezzo di riferimento. Tuttavia, l'inclusione dei comparatori nella valutazione da parte di AIFA di un farmaco orfano, specialmente quelli prescritti al di fuori della loro indicazione approvata, solleva questioni significative. I farmaci orfani, infatti, sono dei farmaci che rispondono ad un bisogno terapeutico insoddisfatto e data la rarità delle condizioni trattate e i costi elevati di sviluppo, non hanno comparatori diretti.

Si trovano quindi svantaggiati da un sistema di valutazione che non riflette adeguatamente il loro valore e l'investimento necessario nella ricerca e sviluppo.

È risultato evidente l'utilizzo di comparatori a brevetto scaduto e prescritti al di fuori della loro indicazione approvata nei farmaci con procedure prezzo e rimborso superiori alla media. Queste tendenze indicano la necessità di rivedere l'attuale approccio valutativo per i farmaci orfani, assicurando che i criteri di valutazione riconoscano la loro unicità.

RIFERIMENTI NORMATIVI

Regolamento (CE) n. 141/2000 del 16 dicembre 1999

Regolamento (CE) n. 847/2000 del 27 aprile 2000

Regolamento CE n. 726/2004

Regolamento CE n. 507/2006

Direttiva n. 2001/83/CE

Legge di bilancio 2019 (Legge 31 dicembre 2018, n. 145)

Legge n. 648/1996

D.M 2 agosto 2019

INDICE

1. Contesto normativo in Europa e in Italia sui farmaci per il trattamento delle malattie rare

- 1.1 Normativa dell'Unione Europea, definizioni, criteri e caratteristiche p. 8
- 1.2 La Normativa italiana e le criticità del processo di negoziazione dei farmaci orfani p. 13

2. Il questionario sulle procedure di prezzo e rimborso in Italia dei farmaci orfani e sui comparatori inseriti nel dossier di prezzo e rimborso

- 2.1 Riflessioni sulla negoziazione dei farmaci orfani: Il ruolo dei comparatori p. 20

3. Annex dei risultati

- 3.1 I risultati del questionario p. 24
- 3.2 L'analisi del questionario p. 32

4. Bibliografia

1. Contesto normativo nell'Unione Europea e in Italia sui farmaci per il trattamento delle malattie rare

PREMESSA

L'importanza degli incentivi per i farmaci orfani

I farmaci orfani sono essenziali per i pazienti che soffrono di malattie rare, offrendo spesso l'unica speranza di trattamento. Tuttavia, un numero significativo di queste malattie non ha ancora un trattamento approvato, ciò sottolinea l'importanza vitale degli incentivi volti a stimolare la ricerca e lo sviluppo in questo settore.

Il percorso che va dalla scoperta di una nuova molecola fino alla sua commercializzazione è lungo, costoso e caratterizzato da notevole incertezza. **Lo è maggiormente per i farmaci per il trattamento delle malattie rare** poiché **colpiscono una popolazione limitata**, rendendo difficile alle aziende farmaceutiche recuperare il capitale investito nella fase di ricerca e sviluppo.

Attualmente, circa **il 95% delle malattie rare non dispone di trattamenti autorizzati**, numero che è aumentato negli ultimi vent'anni a causa dell'aumento di nuove malattie emergenti e del miglioramento delle diagnosi. (1)

Negli ultimi vent'anni, la ricerca sulle malattie rare ha fatto progressi, ma ha anche portato a un raggruppamento dei medicinali per farmaci orfani in condizioni dove era già presente un trattamento. Tra il 2000 e il 2017, il 72% dei medicinali orfani autorizzati era destinato a malattie che avevano già un altro trattamento disponibile, il restante 28% è destinato a quelle malattie rare prive di terapie esistenti. (1)

Il periodo tra il 2000 e il 2019 ha visto la presentazione di 3.443 richieste di Orphan Medicinal Product (OMP), ma solo 169 di queste sono state autorizzate. La richiesta di OMP generalmente si effettua durante le fasi precoci degli studi clinici, questo dato evidenzia un gap significativo tra la ricerca e la finalizzazione in una autorizzazione in commercio e giustifica la necessità di incentivi per stimolare la ricerca in aree prive di trattamenti con pochi pazienti.

In uno studio condotto da Dolon Ltd (2) è stato ipotizzato uno scenario privo di regolamentazioni per i farmaci orfani. Questo scenario ha rivelato che, 74 su 142 farmaci orfani approvati dal 2000 al 2020 non sarebbero stati sviluppati, lasciando circa 2 milioni di persone senza cure e cancellando un investimento di 6 miliardi di euro. Inoltre, **la conduzione di studi clinici per farmaci orfani è notoriamente complicata e costosa, con tempi medi di studio circa il doppio rispetto ai farmaci non orfani.** Ciò dimostra ulteriormente l'importanza degli incentivi, sia per superare le difficoltà nel reclutare pazienti sia per gestire i costi e le tempistiche più elevate. (3)

1.1 Normativa dell'Unione Europea, definizioni, criteri e caratteristiche

Incentivi e benefici di un farmaco orfano

Una malattia è considerata "rara" quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita. I farmaci destinati al trattamento, la diagnosi e la prevenzione di queste malattie sono denominati "orfani". Essi possono beneficiare di incentivi previsti dalla Normativa Europea, fondamentali per supportare le aziende nei processi di ricerca, sviluppo e immissione sul mercato.

I Regolamenti (CE) n. 141/2000 del 16 dicembre 1999 e (CE) n. 847/2000 del 27 aprile 2000 costituiscono il quadro Normativo Europeo per i farmaci destinati al trattamento delle malattie rare, questi medicinali sono denominati **farmaci orfani**. **Una malattia è definita rara se colpisce un massimo di 5 individui ogni 10.000 all'interno dell'Unione Europea**. Nonostante la bassa incidenza, le malattie rare colpiscono milioni di persone in Italia e decine di milioni in tutta Europa. **Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000 (ISS)**, ed è una cifra in continua crescita grazie all'avanzare della scienza e dei progressi della ricerca genetica.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità colpiscono il 3% della popolazione mondiale.

Le malattie rare sono spesso croniche, progressive, degenerative, invalidanti e ad oggi la maggior parte di queste patologie non ha un trattamento specifico. Le malattie rare possono avere origini molto diverse ma la maggioranza presenta una base genetica e sebbene siano diverse nella loro manifestazione clinica, nelle cause, nella popolazione che colpiscono, nella severità e nell'età dell'esordio minacciano la sopravvivenza dei pazienti, con una conseguente riduzione della qualità della vita o dell'aspettativa di vita.

Per promuovere lo sviluppo di farmaci orfani, l'Unione Europea ha creato degli incentivi che sono dettagliati nei Regolamenti Europei precedentemente menzionati. Gli incentivi includono:

Perché è importante l'esclusività di mercato per un farmaco orfano?

Garantisce all'azienda sponsor un ritorno sugli investimenti

- **Esclusività di Mercato:** per un periodo di dieci anni la Comunità Europea e gli Stati membri sono chiamati a non concedere altre autorizzazioni all'immissione in commercio, né ad accettare altre richieste relative all'estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio per indicazioni simili al farmaco orfano.
- **Assistenza Tecnica al Protocollo:** è previsto per le aziende farmaceutiche da parte dell'EMA un supporto scientifico e metodologico per lo sviluppo dei test necessari a dimostrare la qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco (Scientific Advice) per ottimizzare lo sviluppo clinico del farmaco e venire incontro ai requisiti Normativi Europei.
- **Accesso alla Procedura Centralizzata:** i farmaci orfani hanno diretto accesso alla procedura centralizzata dell'EMA per la richiesta di autorizzazione in commercio.
- **Tariffe Ridotte:** sono previste tariffe ridotte per l'autorizzazione all'immissione in commercio, le ispezioni, le variazioni e l'assistenza all'elaborazione del protocollo.

Le aziende farmaceutiche impegnate nella ricerca sui farmaci orfani nell'Unione Europea possono beneficiare di **sovvenzioni provenienti da programmi dell'UE e degli Stati Membri, oltre a iniziative di supporto alla ricerca e sviluppo**, compresi i programmi quadro comunitari.

Criteri e caratteristiche di un farmaco orfano

I farmaci orfani sono destinati a trattare malattie con esito letale o debilitante e devono apportare benefici clinici significativi rispetto le alternative esistenti per la patologia in questione. Questi farmaci seguono obbligatoriamente la procedura centralizzata di immissione al commercio, che consente di ottenere l'autorizzazione per l'intera Unione Europea.

Il Regolamento (CE) n. 847/2000 del 27 aprile 2000 stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri di designazione orfana e la definizione dei concetti di "medicinale simile" e "superiorità clinica". Una volta ottenuta la designazione di orfano, il Comitato per i farmaci orfani (COMP) dell'EMA li inserisce nel Registro Comunitario.

Un'azienda, affinché il farmaco venga designato come orfano, deve dimostrare che:

- Deve essere destinato al trattamento, la prevenzione o la diagnosi di una malattia che è letale o cronicamente debilitante.
- Non ci sono soddisfacenti metodi di diagnosi, prevenzione o trattamento delle condizioni in questione che vorrebbero essere autorizzati, e se questi esistono, il farmaco deve avere benefici significativi per coloro che sono affetti da quella condizione.

Come già detto precedentemente la prevalenza della malattia rara nella UE non deve essere superiore a 5 su 10.000 individui oppure deve essere improbabile che la commercializzazione del farmaco possa generare rendimenti sufficienti a giustificare gli investimenti necessari per il suo sviluppo; le domande di qualifica di medicinale orfano vengono esaminate dal COMP, utilizzando la rete di esperti che il comitato ha costruito. Il processo di valutazione dura un massimo di 90 giorni dalla convalida.



È possibile avere due farmaci orfani per la stessa indicazione?

Sì, qualora il secondo medicinale presenti profili di sicurezza, efficacia o vantaggi clinici superiori rispetto al farmaco già approvato.

Può essere concessa **un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale simile con le stesse indicazioni terapeutiche** qualora:

- il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale abbia dato il proprio consenso al secondo richiedente, oppure
- il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale non sia in grado di fornire una quantità sufficiente del medicinale in questione, oppure
- il secondo richiedente dimostri nella sua domanda che il secondo medicinale, benché simile al medicinale orfano già autorizzato, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore.



Che cos'è la procedura centralizzata e quali sono le sue tipologie?

La procedura centralizzata è un percorso regolatorio che consente la valutazione e l'autorizzazione al commercio valida in tutti gli stati membri dell'Unione Europea.

1. Full: valutazione scientifica completa.
2. Condizionata: approvazione accelerata basata su dati preliminari.
3. Circostanze eccezionali: approvazione per necessità mediche non soddisfatte.

Il Regolamento CE n. 726/2004 ha stabilito che per alcune tipologie di farmaci, tra cui i "medicinali che sono designati come medicinali orfani ai sensi del Regolamento CE n. 141/2000", la procedura per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve obbligatoriamente essere quella **centralizzata**. Questa autorizzazione dà la possibilità di ottenere l'AIC contemporaneamente in tutti gli Stati membri essendo basata su un'unica valutazione scientificamente accreditata.

Oltre alla procedura centralizzata standard, per ovviare alle possibili difficoltà di presentare i dati clinici completi, i medicinali orfani possono ottenere l'AIC attraverso altre due procedure centralizzate, "**Conditional Marketing Approval**" (CMA) e "**Under Exceptional Circumstances**" (UEC).

L'AIC *conditional* è disciplinata dal Regolamento CE n. 507/2006: il richiedente può **fornire dati clinici meno completi** di quelli normalmente richiesti, ma deve comunque risultare dalla documentazione un **rapporto rischio/beneficio positivo**. Essendo prodotti destinati ad un uso in situazioni di emergenza, per malattie debilitanti e potenzialmente letali, EMA accetta anche dati farmaceutici e non clinici meno completi. Tale autorizzazione è valida un anno e può, successivamente, essere rinnovata da EMA. L'azienda richiedente ha l'obbligo di continuare gli studi per fornire i dati completi a supporto delle evidenze di efficacia e sicurezza, in modo da poterla convertire in un'autorizzazione centralizzata standard.

L'AIC "*under exceptional circumstances*" è prevista dal Regolamento europeo CE n. 726/2004. L'azienda richiedente deve sottoporre all'EMA una richiesta accompagnata dalla documentazione comprovante che **non è possibile fornire informazioni complete sull'efficacia** e non nocività del medicinale. In questo caso i dati clinici completi non possono essere prodotti per motivi tecnico-scientifici, statistici o anche etici (motivi previsti dall'allegato I Direttiva n. 2001/83/CE). La conferma di questo tipo di autorizzazione viene rivalutata annualmente da EMA.

Perdita di status di farmaco orfano

La **revoca della designazione di farmaco orfano** si verifica quando un medicinale, precedentemente classificato come tale, perde lo status di farmaco orfano e viene rimosso dal Registro Comunitario. La perdita di status può avvenire nei seguenti casi:

- su richiesta dello sponsor;
- ove sia accertato, prima della concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio, che il medicinale in questione non risponde più ai criteri dei farmaci orfani;
- alla scadenza del periodo di esclusività di mercato.

Tuttavia, l'accesso alle terapie con farmaci orfani rimane garantito, indipendentemente dallo status di "farmaco orfano". Ovvero, anche dopo la perdita dell'esclusività e la fuoriuscita dall'elenco dei farmaci orfani autorizzati in Italia, **i pazienti continuano a beneficiare di queste terapie**. Questo è particolarmente importante per le malattie rare, dove ogni opzione terapeutica conta, e la disponibilità di farmaci può fare la differenza nella vita dei pazienti.

1.2 La Normativa italiana e le criticità del processo di negoziazione dei farmaci orfani

In Italia, le aziende farmaceutiche possono presentare la domanda di prezzo e rimborso all'AIFA prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione al commercio. Inoltre, i farmaci orfani vengono valutati in maniera prioritaria, riducendo le tempistiche di valutazione e consentendo così di accelerare il processo di classificazione e rimborsabilità.

La Normativa italiana tutela la sperimentazione dei farmaci orfani e il loro ingresso sul mercato per garantire ai pazienti l'accesso alle migliori terapie disponibili.

Per accelerare la disponibilità dei farmaci orfani sul territorio, la **Legge Balduzzi (L. 189/2012, art.12, comma 3)** ha stabilito che l'azienda farmaceutica titolare di AIC di farmaco orfano può presentare domanda di prezzo e rimborso all'AIFA non appena venga rilasciato il parere positivo del CHMP, quindi prima del rilascio dell'autorizzazione alla commercializzazione da parte della Commissione Europea.

Legge Balduzzi

Disciplina le tempistiche di procedura dei farmaci orfani in termini di presentazione della domanda di classificazione da parte dell'azienda farmaceutica e di valutazione da parte di AIFA.

Il successivo **comma 5-bis del medesimo articolo, prevede che l'AIFA valuti in via prioritaria**, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del SSN, i **farmaci orfani, ad uso ospedaliero e di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale** per i quali è stata presentata la domanda corredata della necessaria documentazione.

In questi casi, **il termine per la valutazione è ridotto a 100 giorni ("fast track autorizzativo")** rispetto ai 180 standard per legge.

Il termine dei cento giorni è un obiettivo difficile da raggiungere sia per i molteplici passaggi procedurali, sia perché la durata del processo negoziale non dipende solamente dall'efficienza amministrativa dell'AIFA ma anche dalle eventuali controdeduzioni dell'azienda farmaceutica qualora il parere delle Commissioni si discosti dalla proposta di valore clinico ed economico del farmaco dell'azienda farmaceutica.

L'accesso tempestivo è un tema così sensibile all'AIFA che in caso di mancata presentazione entro trenta giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano, l'Agenzia sollecita l'azienda titolare della relativa AIC a presentare la domanda di classificazione e di rimborsabilità entro i successivi trenta giorni.

Esclusione dei farmaci orfani dalle procedure di ripiano dello sfondamento del tetto della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti da parte delle strutture del SSN (c.d. payback)

La Legge di bilancio 2019 (Legge 31 dicembre 2018, n. 145) prevede **la restituzione dell'eccedenza di spesa** a carico di tutte le aziende farmaceutiche che concorrono alla spesa degli acquisti diretti sulla base delle quote di mercato. Dal ripiano, sono **esclusi i farmaci orfani inseriti nel Registro Comunitario**, mentre hanno obbligo di payback i cosiddetti Orphan Like, i farmaci inseriti nel registro Orphanet e tutti i farmaci che erano autorizzati come Orfani dall'EMA ma che hanno esaurito il periodo di esclusività di mercato. (4)

Le criticità del processo di negoziazione dei farmaci orfani: Il DM 2 agosto 2019 per i criteri negoziali di un farmaco in Italia

Nel 2019 è stato pubblicato il DM criteri negoziali che ha stabilito le modalità per stabilire il prezzo di un farmaco mediante negoziazione. Tra le novità più significative è stata inserita la possibilità di comparare i farmaci con altri medicinali in Lista 648/1996 o con strategie terapeutiche farmacologiche consolidate (off-label) in Italia.

Ciò rappresenta una sfida soprattutto per i medicinali orfani in quanto il ricorso ai comparatori per valutarne l'efficacia e il costo è in contraddizione rispetto alla loro unicità riconosciuta dallo status di farmaco orfano che risponde a bisogni terapeutici insoddisfatti e agli incentivi economici e regolatori presenti in EU.

Il Decreto Ministeriale del 2 agosto 2019 stabilisce i **criteri per la negoziazione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali in Italia**, delineando un processo che le aziende farmaceutiche devono seguire per ottenere l'approvazione di AIFA. Le aziende sono tenute a inoltrare all'AIFA una **dettagliata documentazione (dossier P&R)** che evidenzia il **valore terapeutico aggiunto** del farmaco, confrontandolo con i principali trattamenti già utilizzati nella pratica clinica nazionale, propriamente chiamati **"comparatori"**. Questo confronto è essenziale per **determinare la posizione del nuovo farmaco nel panorama terapeutico** e per giustificare il prezzo, basato anche sui costi di ricerca, sviluppo e produzione sostenuti. Pertanto, l'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le **principali alternative terapeutiche utilizzate in Italia**, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto per la popolazione target, partendo dallo **Standard of Care (SoC)** riconosciuto al momento della presentazione del dossier. Questo comprende sia i **farmaci inclusi nell'elenco 648/96 che altre strategie terapeutiche consolidate**, nonché i trattamenti raccomandati dalle linee guida nazionali o internazionali.

Questo processo di individuazione dell'alternativa terapeutica è fondamentale anche **nelle negoziazioni relative ai farmaci orfani** che, come precedentemente detto, rispondono ad un bisogno di salute insoddisfatto poiché rivolti a patologie per le quali non esistono metodi di profilassi e trattamenti specifici.



Qual è la differenza tra prescrizione off-label e in-label?

- In-label uso del farmaco secondo le indicazioni autorizzate
- Off-label uso del farmaco per indicazioni non autorizzate

Ma l'uso di un farmaco come comparatore, prescritto "off-label" presente nell'elenco della legge 648/96 per la determinazione del prezzo può presentare criticità, in quanto tali farmaci potrebbero non essere stati sottoposti a trial clinici specifici e della stessa robustezza del farmaco autorizzato per l'indicazione considerata, con il rischio che la loro efficacia e sicurezza non sia paragonabile a quella del farmaco orfano oggetto di confronto.

Legge 648/96

Consente di prescrivere farmaci off-label quando non ci sono alternative terapeutiche valide



Il Decreto specifica che, nel caso non siano disponibili medicinali comparatori di riferimento, l'azienda deve fornire valutazioni economiche approfondite, integrando la propria proposta di prezzo con una documentazione che giustifichi gli investimenti effettuati. Nonostante tale specifica, AIFA opta comunque per l'uso di comparatori che in alcuni casi potrebbero non essere adeguati.

Sebbene questa inclusione rifletta la normativa corrente, impone ai farmaci orfani, destinati a malattie rare e spesso privi di trattamenti comparabili, un confronto talvolta inappropriato. Questo può risultare ingiusto per i farmaci orfani, i quali, per le peculiarità delle patologie trattate, i costi di sviluppo e la bassa numerosità di pazienti, meriterebbero una valutazione che riconosca il loro unico valore terapeutico e il significativo investimento necessario per portarli al mercato.

2. Il questionario sulle procedure di prezzo e rimborso in Italia dei farmaci orfani e sui comparatori inseriti nel dossier di prezzo e rimborso

Rarelab e Pharma Value hanno creato una campagna per sensibilizzare sulle problematiche riguardanti il valore dei farmaci per malattie rare, utilizzando un sondaggio che evidenzia le **sfide nel processo di determinazione prezzo e del rimborso in AIFA**.

OBIETTIVO DEL QUESTIONARIO

L'obiettivo del questionario è creare un identikit del farmaco per patologie rare con un iter P&R nella media e con un iter P&R più lungo, per identificare i fattori che contribuiscono all'allungamento dei tempi di P&R per i farmaci per malattie rare.

Per comprendere le sfide associate alla negoziazione dei farmaci orfani, il questionario include una domanda specifica sul tempo di negoziazione. **Questa informazione ha permesso di classificare le indicazioni in due gruppi: uno con tempi di negoziazione superiori alla media di 440 giorni, come indicato nel documento dell'AIFA "Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quinquennio 2018-2022", e l'altro gruppo con tempi inferiori a questa media.**

Sulla base dei risultati raccolti, di seguito una rappresentazione grafica dell'identikit dei farmaci con una durata della procedura P&R superiore alla media di AIFA basata sui risultati del questionario.

Identikit di farmaco con indicazione per patologie rare con durata della procedura di prezzo e rimborso superiore alla media AIFA

Robustezza delle evidenze maggiore del farmaco comparatore	Braccio di controllo negli studi di fase 3 è variabile tra: Farmaci di supporto, standard of care placebo	I comparatori sono a brevetto scaduto	I comparatori sono prescritti off-label
--	--	---------------------------------------	---

Di seguito una rappresentazione grafica dell'identikit dei farmaci con una durata della procedura P&R inferiore alla media di AIFA basata sui risultati del questionario.

Identikit di farmaco con indicazione per patologie rare con durata della procedura di prezzo e rimborso inferiore alla media AIFA

Robustezza delle evidenze maggiore/minore o uguale del farmaco comparatore

Braccio di controllo negli studi di fase 3 è il placebo

I comparatori sono tutti coperti da brevetto

I comparatori sono prescritti in-label

2.1 Riflessioni sulla negoziazione dei Farmaci Orfani: il ruolo dei comparatori selezionati da AIFA

Analizzando le caratteristiche distintive delle indicazioni sopra e sotto la media di AIFA per i farmaci orfani di 440 giorni, emergono differenze in termini di **struttura dello studio di fase III e di comparatori selezionati da AIFA durante il processo di prezzo e rimborso**.

Nelle indicazioni sia sopra che sotto la media di tempo di negoziazione, circa la metà presentava un braccio di controllo negli studi di fase III. La distinzione principale risiede nel tipo di braccio di controllo utilizzato: per le indicazioni con tempi di negoziazione superiori alla media, il braccio di controllo variava tra standard of care, farmaci di supporto e placebo, mentre nelle indicazioni con tempi inferiori alla media, il placebo rappresentava l'unico braccio di controllo impiegato.

Il ricorso al braccio di controllo, quando possibile, aumenta le tempistiche e i costi per i trial ma incrementa la robustezza delle evidenze, permettendo eventualmente lo sviluppo di comparazioni indirette, distinguendo ulteriormente l'unicità del farmaco. In molti degli studi clinici menzionati nel questionario, o non c'era un braccio di controllo, o il braccio di controllo era placebo. Questa scelta è spesso dovuta, nel caso di malattie rare, all'epidemiologia della patologia e alla difficoltà di reclutare pazienti nei trial clinici. Quindi, nel momento in cui vi è la selezione di un comparatore, l'azienda spesso si trova a dover produrre evidenze indirette che, seppur con limitazioni dovute alla non robustezza dei dati disponibili, dovrebbero essere tenute in considerazione.

Perché i comparatori hanno un ruolo importante nella negoziazione?

Forniscono una base di confronto per valutare la nuova terapia rispetto a quella esistente, riguardo il valore terapeutico aggiunto e identificando un benchmark di prezzo di partenza.



L'analisi sui comparatori mostra che, **nonostante 8 delle 11 indicazioni sopra la media avessero identificato un comparatore, solo 1 di questi era coperto da brevetto**, con una prevalenza di prescrizioni "off-label" tra i comparatori utilizzati. Questo contrasta con le indicazioni sotto la media, dove tutti i comparatori erano coperti da brevetto e per la maggior parte prescritti in-label.

La robustezza delle evidenze del comparatore è stata giudicata inferiore rispetto al farmaco in quasi tutti i casi che presentano una durata della procedura P&R sopra la media, sollevando dubbi sull'adeguatezza del confronto. Queste osservazioni portano a riflettere sulle implicazioni della scelta dei comparatori, specialmente l'uso di quelli "off-label" e a brevetto scaduto per le indicazioni con procedure più lunghe. Tale pratica, sebbene rifletta l'uso nella pratica clinica e risponda alle richieste normative, solleva questioni sull'adeguatezza nel confrontare farmaci per malattie rare.

La pratica clinica nelle malattie rare risponde alla necessità di offrire un'opzione terapeutica ai pazienti dove questa non c'è, il che porta al ricorso di farmaci off-label. Tali farmaci hanno costi e tempistiche di ricerca e sviluppo diversi da un farmaco orfano con un'indicazione specifica e per tale ragione è probabile che la robustezza delle evidenze di un comparatore off-label non sia al pari di quella del farmaco orfano; tant'è che nel questionario è stata giudicata inferiore.

Questa situazione è in contraddizione con l'unicità riconosciuta dallo status di farmaco orfano, che risponde a **bisogni terapeutici insoddisfatti ed è privo di comparatori diretti a causa della sua natura innovativa**. Questo crea un ostacolo per le aziende farmaceutiche nel vedere riconosciuto il valore del farmaco, minacciando la sostenibilità della ricerca e dello sviluppo in ambiti terapeutici critici, e mette in luce la necessità di un approccio più equo e rappresentativo nel valutare il vero valore dei farmaci orfani. Pertanto, anche da un punto di vista evidence-based, il farmaco off-label potrebbe non rappresentare il comparatore adeguato.

In conclusione, la nostra analisi sottolinea l'importanza di **rivedere i criteri di valutazione per i farmaci orfani**, affinché possano essere adeguatamente riconosciuti e remunerati per gli investimenti in ricerca e sviluppo e per il loro valore terapeutico unico, garantendo così l'accesso tempestivo ai trattamenti innovativi per i pazienti affetti da malattie rare.

3. Annex dei risultati

Premessa

In questo capitolo verranno esposti dettagliatamente tutti i risultati emersi dal questionario, nonché i risultati della segmentazione in due gruppi distinti. Questa divisione ha permesso una comprensione approfondita e dettagliata delle risposte raccolte, fornendo una base solida su cui costruire la precedente interpretazione dei risultati e delle tendenze osservate.

Il questionario

Il questionario è stato aperto il 5 febbraio 2024 ed è terminato il 17 marzo 2024. È stato inviato alle aziende sponsor e non sponsor del progetto con la finalità di raccogliere il maggior numero di negoziazioni effettuate con AIFA tra il 2020 e il 2023 affinché potesse avere una maggiore rappresentatività possibile.

La partecipazione al questionario è stata su base volontaria e mantenuta anonima per assicurare la confidenzialità dei dati. Le domande erano formulate in modo da permettere risposte riferite sia a specifici farmaci sia a singole indicazioni terapeutiche. Al fine di preservare l'anonimato, non è stato richiesto ai rispondenti di specificare se le loro risposte si riferissero all'uno o all'altro caso. Tale scelta non compromette l'affidabilità delle informazioni raccolte né l'integrità dei risultati analitici, ma implica semplicemente che non è possibile distinguere se le risposte fornite si applichino a un farmaco nella sua interezza o solamente a una delle sue indicazioni.

COMPOSIZIONE DEL QUESTIONARIO

- 2 quesiti obbligatori ai quali tutte le aziende sono tenute a rispondere:
 1. Quanti farmaci con indicazione orfana l'azienda ha sottomesso tra il 2020 e il 2023?
 2. Quanti farmaci con indicazione orfana sono previsti in pipeline per il 2024/2025?
- 27 domande per ogni indicazione citata riguardanti:
 - Studi clinici
 - Status regolatorio del farmaco
 - Innovatività
 - Tipologia di confronto nello studio clinico
 - Comparatore
 - Informazioni relative alla valutazione nella procedura di P&R con AIFA

3.1 I risultati del questionario

Sono state 11 le aziende farmaceutiche che hanno partecipato al sondaggio, fornendo dati su un totale di 20 indicazioni per il trattamento di malattie rare attraverso il completamento del questionario. Gli autori ritengono il questionario non esaustivo visto il numero limitato di risposte ma auspicano in una maggiore collaborazione delle aziende farmaceutiche e di AIFA a recuperare ulteriori dati per comprendere maggiormente le criticità degli attuali criteri di valutazione per i farmaci orfani.

Numero di farmaci per il trattamento di malattie rare:

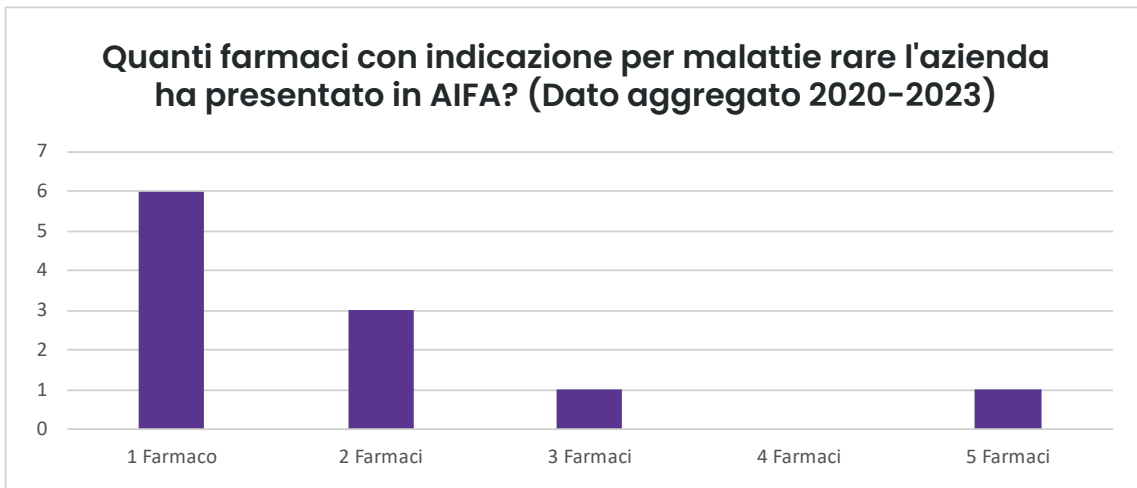


Grafico 1: indicazioni per malattie rare per le quali è stata fatta domanda di P&R tra il 2020-2023 dalle aziende farmaceutiche del questionario

Da questo grafico si evince come la maggior parte delle risposte (6) al questionario provenga da aziende che hanno presentato solo un farmaco per malattie rare durante il triennio 2020-2023.

Indicazione del farmaco:

- 16 indicazioni per una **patologia rara**.
- 4 indicazioni per una **patologia ultra-rara**.

Che cos'è una patologia ultra-rara?

Una malattia è definita ultra-rara quando colpisce meno di 1 paziente su 50.000 abitanti.



Studi in Italia:

50% **dei partecipanti (10 su 20)** afferma che **non sono stati svolti** studi in Italia.

50% **(10 su 20)** afferma che **sono stati svolti** studi in Italia.

Fasi degli studi realizzati in Italia:

6 studi di Fase III.

4 studi di Fasi I e II.

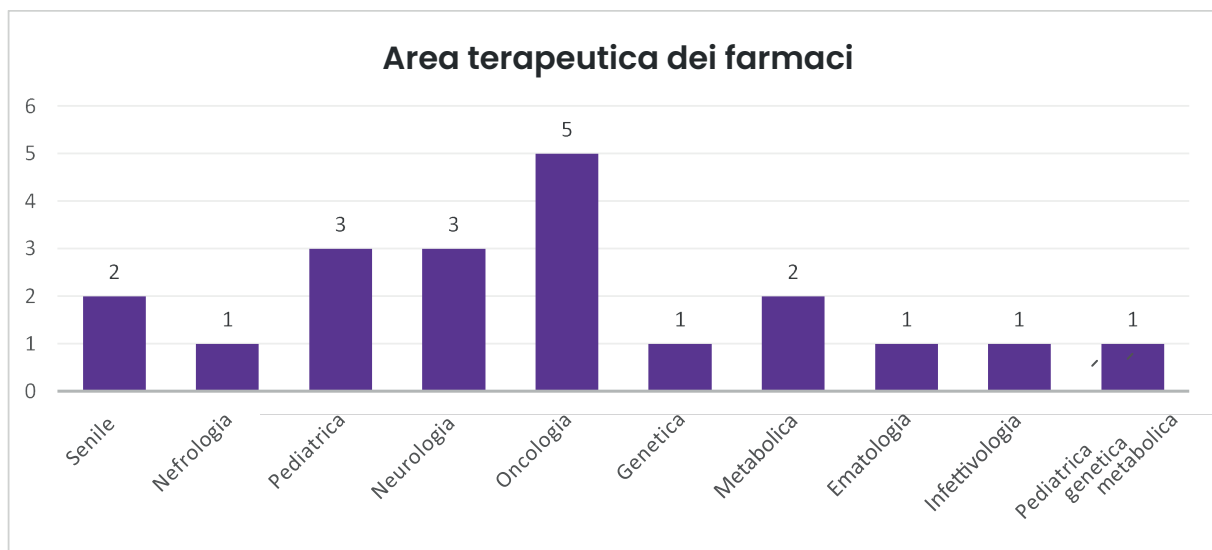


Grafico 2: Le aree terapeutiche dei farmaci del questionario

Dal grafico 2 si evince che - relativamente al questionario - l'oncologia è l'area terapeutica con il maggior numero di indicazioni per le malattie rare, seguita da neurologia e pediatria.

Linee guida internazionali:

- **15** risposte indicano che **esistono** linee guida internazionali.
- **5** risposte indicano che **non esistono** linee guida internazionali.

Presenza di studio di fase 3:

- **10** risposte indicano che **non era previsto** uno studio di fase 3.
- **10** risposte indicano che **erano previsti** studi di fase 3 con le seguenti caratteristiche:
 - **5** studi includevano il braccio di controllo in cui veniva somministrato il **placebo**.
 - **2** studi dove il braccio di controllo erano **farmaci di supporto**.
 - **2** studi dove il braccio di controllo era la **standard of care**.
 - **1** studio basato su **coorte storica**.

Perché è importante il braccio di controllo per i farmaci destinati alle malattie rare?

In uno studio con un braccio di controllo c'è un gruppo di pazienti nel braccio sperimentale che riceve il trattamento (il farmaco oggetto dello studio) e un braccio di controllo che riceve un diverso o nessun trattamento. Il braccio di controllo è importante perché offre un termine di confronto per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento sperimentale.



Tipologia di AIC EMA:

- **12** approvazione con **full approval**.
- **6** approvazioni con **autorizzazione condizionata**.
- **2** approvazioni con autorizzazione in **circostanze eccezionali**.

Farmaci ATMP:

- **4** farmaci sono **ATMP**.
- **16** farmaci **non sono ATMP**.

Cosa sono gli ATMP?

Sono Prodotti Medicinali di Terapia Avanzata e si dividono in 3 categorie:

- Terapia genica
- Terapia cellulare somatica
- Ingegneria tissutale



Indicazioni con designazione orfana:

- **18 indicazioni hanno ricevuto** la designazione di farmaco orfano.
- **2 indicazioni non hanno ricevuto** la designazione orfana ma sono comunque farmaci per il trattamento di malattie rare.

Riconoscimento dell'innovatività in Italia:

- **9** indicazioni **hanno ottenuto** l'innovatività.
- **11** indicazioni **non hanno ottenuto** l'innovatività.

Quando un farmaco è innovativo?

Un nuovo farmaco è definito innovativo quando, a seguito di evidenze riconosciute, dimostra il valore terapeutico aggiunto rispetto alle terapie disponibili nel trattamento di una patologia grave intesa come una malattia ad esito potenzialmente grave o che causi disabilità che compromettano la qualità della vita.



AIFA nella valutazione di prezzo ha effettuato un confronto indiretto:

- **Sì per 8** indicazioni
- **No per 12** indicazioni

Che cos'è il confronto indiretto?

È un'analisi di più studi clinici con lo scopo di confrontare l'efficacia e la sicurezza di due o più trattamenti che non sono stati direttamente confrontati nello stesso studio.



Tipo di trattamento ricevuto nel confronto indiretto:

- **7** confronti di tipo **farmacologico**.
- **1** confronto di tipo **non farmacologico**.
 - In **3** casi sono state ricevute informazioni riguardo il confronto.
 - **5** non hanno ricevuto nessuna comunicazione riguardo alla metodologia utilizzata.

Stato brevettuale dei farmaci comparatori:

- **4** comparatori **sono** coperti da brevetto.
- **9** comparatori **non sono** coperti da brevetto.

Confronto con farmaco in-label o off-label:

- 5 casi hanno avuto un confronto con un farmaco "in-label".
- 6 casi hanno avuto un confronto con un farmaco "off-label".
 - 2 prescritti attraverso la Legge 648/96.
 - 2 prescritti attraverso la Legge 648/96 uso consolidato.
 - 2 non hanno specificato lo strumento di prescrizione.

Studi di letteratura riguardo al confronto:

- 1 caso presenta studi di letteratura riguardo al confronto.
- 11 casi non presentano studi di letteratura riguardo al confronto.

Robustezza delle evidenze del comparatore:

- 8 casi hanno indicato un livello di robustezza delle evidenze inferiore rispetto al farmaco confrontato.
- 3 casi hanno indicato un livello di robustezza delle evidenze pari al farmaco confrontato.
- 1 caso ha indicato un livello di robustezza delle evidenze superiore al farmaco confrontato.

Perché è importante la robustezza delle evidenze per un farmaco?

La robustezza delle evidenze per un farmaco si riferisce alla solidità, affidabilità e coerenza dei dati clinici e scientifici che ne dimostrano l'efficacia, la sicurezza e il valore terapeutico.

Il GRADE è un metodo usato per valutare la qualità delle prove e la forza delle raccomandazioni in sanità, classificando le evidenze per aiutare a determinare il trattamento più efficace e sicuro basato su analisi sistematiche.



Popolazione per la quale il comparatore è stato studiato/utilizzato:

- In 11 casi il comparatore è stato utilizzato per tutta la popolazione.
- In 1 caso il comparatore è stato utilizzato per una sottopopolazione.

Valutazione dell'azienda sull'appropriatezza del confronto eseguita da AIFA:

- In 6 casi il confronto non è stato ritenuto appropriato.
- In 5 casi il confronto è stato ritenuto appropriato.

Analisi di costo-efficacia presentata dall'azienda farmaceutica:

- 9 casi hanno confermato la presentazione dell'analisi di costo-efficacia.
- 7 casi hanno confermato che non è stata presentata un'analisi di costo-efficacia.

Che cos'è l'analisi di costo-efficacia?

L'analisi di costo-efficacia di un farmaco è una valutazione economica che confronta i costi e gli esiti sanitari di due o più trattamenti per determinare quale offra il miglior rapporto tra costo e beneficio in termini di salute.



Influenza del comparatore sull'analisi di farmaco-economia:

- In 2 casi il comparatore **non** ha influenzato l'analisi di farmaco-economia.
- In 7 casi il comparatore **ha influenzato** l'analisi di farmaco-economia.
 - Di queste 7 risposte che hanno riportato un'influenza da parte del comparatore all'analisi di farmaco-economia tutte hanno riportato che **il comparatore ha influenzato il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) ottenuto o l'analisi di impatto sul budget.**

Farmaci rimborsati:

- 18 farmaci **sono** stati rimborsati.
- 2 farmaci **non sono** stati rimborsati, per uno dei due farmaci è in corso una nuova procedura.

Di seguito il grafico che rappresenta la durata delle procedure P&R

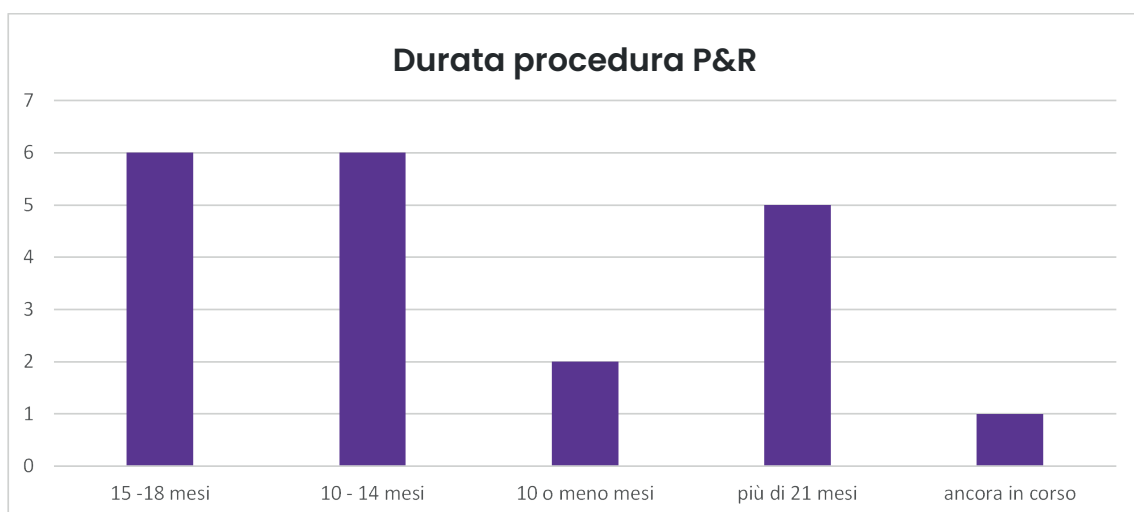


Grafico 3: Durata procedura P&R

Dal grafico 3 si evince che la durata della procedura è molto eterogenea tra i farmaci per malattie rare.

Nel seguente grafico è rappresentato il numero di farmaci orfani che sono previsti per i prossimi anni

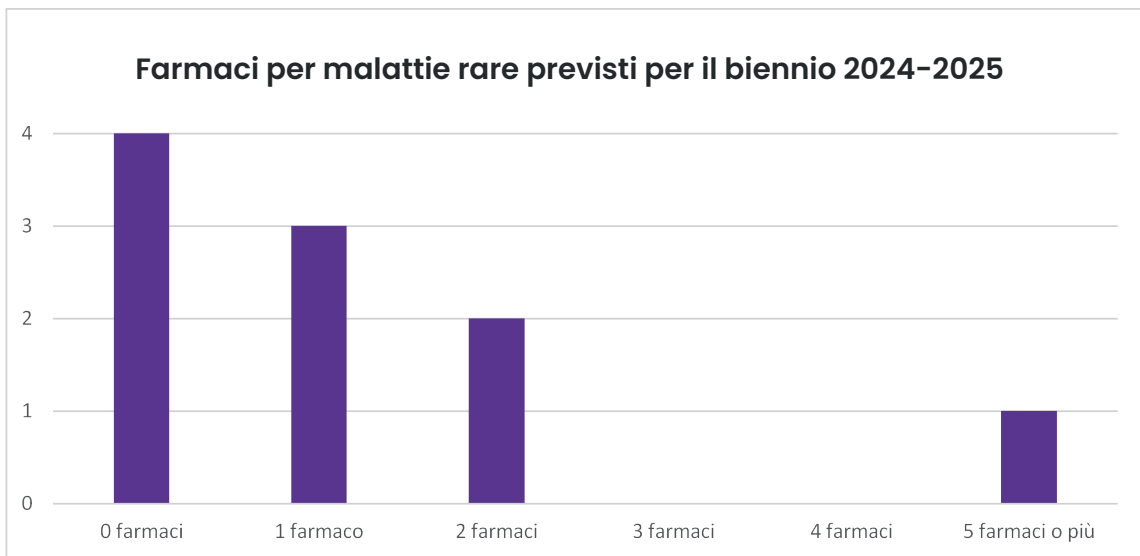


Grafico 4: Farmaci per malattie rare previsti per il 2024 e il 2025

3.2 L'analisi del questionario

CARATTERISTICHE delle indicazioni con una durata della procedura P&R sopra la media di valutazione di AIFA di 440 giorni.

Status Regulatorio Europeo

Delle 11 indicazioni che hanno una durata della procedura P&R sopra la media

- **55%** ha ottenuto la **full approval** dall'EMA;
- **35%** ha ottenuto un'approvazione **condizionata**;
- **10%** ha ottenuto un'approvazione in **circostanze eccezionali**.

Il 20% delle indicazioni era classificato come ATMP.

Innovazione

In Italia, **5** delle 11 indicazioni hanno ottenuto il riconoscimento di **innovatività** mentre le restanti 6 non l'hanno ottenuto.

Lo studio di fase III

Il 55% delle indicazioni in considerazione includevano un braccio di controllo nello studio di fase 3, suddiviso tra **2 standard of care, 2 farmaci di supporto e 1 placebo**.

Il confronto indiretto

AIFA ha condotto tale analisi nel **45%** dei casi, ma ha rivelato la metodologia utilizzata solo in un'occasione.

I comparatori e la robustezza delle evidenze

Riguardo alla robustezza delle evidenze dei comparatori scelti da AIFA, **in 7 casi** su 8, queste erano considerate **inferiori** rispetto al farmaco in esame.

Sempre in 7 casi su 8, il comparatore è stato utilizzato per **l'intera popolazione** in indicazione, ad eccezione di uno, usato solo per una sottopopolazione.

Ai farmaci che è stato assegnato un comparatore, **più della metà dei rispondenti ha espresso dubbi sull'adeguatezza del confronto**.

L'analisi di farmaco economia

L'analisi di costo-efficacia è stata presentata nel **55%** dei casi.

CARATTERISTICHE delle indicazioni con una durata della procedura P&R sotto la media di valutazione di AIFA di 440 giorni.

Status Regolatorio Europeo

Delle 8 indicazioni che hanno una durata della procedura P&R sotto la media:

- **75%** ha ricevuto la **full approval** dall'EMA.
- **25%** approvato in modo **condizionato**.

Delle 8 indicazioni **2** sono classificate come **ATMP**

Innovazione

Delle 8 indicazioni considerate, la **metà** sono state riconosciute **innovative in Italia**.

Lo studio di fase III

Il **50%** aveva un braccio di controllo nello studio di **fase III**, esclusivamente **placebo**.

I comparatori e la robustezza delle evidenze

Tra le 8 indicazioni analizzate **4** avevano un comparatore, due delle quali non avevano ricevuto la designazione orfana. **Tutti i comparatori erano coperti da brevetto**.

Riguardo alla robustezza delle evidenze, **in un caso era minore** del farmaco proposto, negli altri casi le evidenze dei comparatori erano o pari o superiori ai farmaci.

In tutti e 4 i casi in cui era presente il comparatore esso è stato utilizzato per **l'intera popolazione** in indicazione.

Per i farmaci con comparatore, **la metà dei rispondenti** ha espresso **dubbi** sull'adeguatezza del confronto.

L'analisi di farmaco economia

Per **3** delle 8 indicazioni è stata presentata un'analisi di costo-efficacia.

4. Bibliografia

(1)

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.744532/full>

(2)

<https://dolon.com/dolon/wp-content/uploads/2020/10/Estimated-impact-of-EU-Orphan-Regulation-on-incentives-for-innovation.pdf>

(3)

<https://ojrd.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13023-018-0990-4.pdf>

(4)

<https://www.aifa.gov.it/farmaci-orfani>

(5)

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/2023.04.27_Rapporto_procedure_prezzi_rimborso_farmaci_2018-2022.pdf



